

Inhibitory DPP-4 u osób starszych – – bezpieczeństwo i skuteczność w jednym?

DPP-4 inhibitors in the elderly – safety and
efficacy in one?

Marzena Gomółka¹, Janusz Gumprecht², Władysław Grzeszczak²

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest uznanym i niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz jedną z głównych przyczyn śmiertelności. Częstość jej występowania gwałtownie wzrasta, a szacowana przez ekspertów liczba chorych na cukrzycę osiągnie w 2030 r. 552 mln, co stanowi 9,9% populacji dorosłych.

Prognozowana epidemia zachorowań wymusza weryfikację dotychczasowych zaleceń terapeutycznych, szczególnie zaś nowe spojrzenie na możliwości farmakoterapii, w której coraz istotniejszą rolę odgrywają leki wpływające na oś jelitowo-trzustkową.

Wśród dostępnych leków wykorzystujących efekt inkretynowy znajdują się podawane doustnie inhibitory dipeptydylopeptydazy 4-gliptyny (DPP-4)-gliptyny: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna oraz linagliptyna.

Istnieją liczne prace potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność terapii inhibitorami DPP-4, zwłaszcza wildagliptyny i sitagliptyny, a celem niniejszej pracy było podsumowanie ich wyników, ze szczególnym uwzględnieniem populacji ludzi w podeszłym wieku, w świetle najnowszych standardów postępowania i zaleceń towarzystw naukowych.

SŁOWA KLUCZOWE

inkretyny, osoby starsze, cukrzyca, dipeptydylopeptydaza 4, inhibitor DPP-4

ABSTRACT

The frequency of diabetes mellitus, which is an independent and recognized risk factor of cardiovascular disease and the main cause of mortality, is rapidly increasing. The estimated number of patients suffering from diabetes will reach 552 million in 2030, which constitutes 9.9% of the adult population.

This prognosticated epidemic forces a revision of existing recommendations, especially a new approach to pharmacological treatment including incretins, drugs affecting the entero-pancreatic axis.

Among the available drugs using the incretins effect, there are several oral DPP-4 inhibitors such as sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin.

¹Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
SPSK nr 1 w Zabrze

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Lek. Marzena Gomółka
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
SPSK nr 1 w Zabrze
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze
tel. +48 32 370 44 15
fax: +48 32 271 46 17
e-mail: m.gomolk@mp.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 5, 311–314
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X

There is considerable scientific research confirming the safety and efficacy of incretin therapy, mainly vildagliptin and sitagliptin.

The aim of this study was to summarise the results of the above mentioned research with particular reference to elderly people, considering the newest standards and recommendations of world scientific associations.

KEY WORDS

incretins, elderly, diabetes, diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4, DPP-4 inhibitor

Cukrzyca jest uznanym i niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz jedną z wiodących przyczyn śmiertelności. Dane epidemiologiczne wskazują, że w 2030 r. liczba osób z cukrzycą na świecie wzrośnie do około 522 mln, a grupą najbardziej dotkniętą nowymi zachorowaniami będą 60–79-latkowie zamieszkujący kraje rozwijające się, co wynika m.in. z procesu starzenia się społeczeństw i wydłużania czasu spodziewanego przeżycia [1].

Ta prawdziwa epidemia zachorowań w populacji osób dojrzałych implikuje konieczność weryfikacji dotychczasowych zaleceń dla praktyki klinicznej, szczególnie zaś nowe spojrzenie na możliwości farmakoterapii, w której coraz istotniejszą rolę odgrywają leki wpływające na oś jelitowo-trzustkową.

Wśród leków wykorzystujących efekt inkretynowy można wyróżnić stosowane podskórnie inkretynomimetyki (agoniści receptora GLP-1) oraz podawane doustnie inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (gliptyny).

Gliptyny charakteryzują się wieloma wysoce użytecznymi cechami, zwłaszcza u ludzi starszych, takimi jak minimalne ryzyko hipoglikemii, stosowanie raz na dobę, obniżanie glikemii zarówno na czczo, jak i poposiłkowej oraz profil bezpieczeństwa zbliżony do obserwowanego w grupie placebo. Ponadto, wobec częstego oporu i lęku pacjentów przed iniekcjami, z uwagi na doustną drogę podawania, w przeciwieństwie do agonistów receptora GLP-1, mogą one zająć ważne miejsce w terapii cukrzycy, szczególnie w grupie osób w podeszłym wieku.

Według prognoz demograficznych, w Polsce w 2020 r. około 35% populacji będą stanowiły osoby po 60 roku życia (r.ż.), co wiąże się również ze wzrostem częstości występowania cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego czy przewlekłej choroby nerek, a biorąc pod uwagę zalecenia Dialysis Outcome Quality Initiative, nawet 80% populacji osób starszych, pomimo stabilnej funkcji nerek, może być zaliczonych do trzeciego stadium przewlekłej choroby nerek, co wymusza redukcję dawek stosowanych leków bądź nawet niemożliwia zastosowanie niektórych sprawdzonych specyfików, zmniejszając skuteczność terapii [2].

Po 40 r.ż. wskaźnik przesączania kłębuszkowego obniża się średnio o 10 ml/min/1,73 m² na każde 10 lat. Wynika to z faktu, że z wiekiem pojawiają się czynniki upośledzające czynność nerek, takie jak zmiany wsteczne prowadzące do zmniejszenia prze-

plywu krwi przez nerki, wtórne zaburzenia cewkowe, zwiększona skłonność do bakteryjnych cewkowo-śródmiąższowych zapaleń nerek, zwiększone zużycie, często wręcz nadużywanie leków (głównie NLPZ, antybiotyków), mogących upośledzać funkcję nerek bądź prowadzić do niebakteryjnych ostrych czy przewlekłych cewkowo-śródmiąższowych zapaleń nerek lub mieć działanie nefrotoksyczne [3]. U wielu zatem osób w wieku podeszłym obserwuje się pogorszenie przesączania kłębuszkowego, mimo prawidłowego stężenia kreatyniny, dlatego szczególnie ważny w tej grupie wiekowej jest wybór bezpiecznego leku.

Stosowanie większości leków hipoglikemizujących zależy od funkcji nerek. Często leki te są przeciwwskazane bądź muszą być ordynowane w zredukowanych dawkach u chorych z upośledzonym przesączaniem kłębuszkowym. Wprawdzie najnowsze wytyczne dopuszczają możliwość stosowania pochodnych biguanidu przy eGFR rzędu 30 ml/min/1,73 m², co wobec znacznego rozpowszechnienia terapii metforminą potwierdza pozycję pochodnej biguanidu w leczeniu cukrzycy typu 2, jednak optymalnym rozwiązaniem byłoby wówczas włączenie leku, który w minimalnym stopniu jest metabolizowany przez nerki.

Obecnie w Polsce zarejestrowane są sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna oraz linagliptyna [4], a najlepiej poznanymi gliptynami, z uwagi na liczbę badań klinicznych oraz wieloletnią obecność na rynku, są sitagliptyna i wildagliptyna. W dostępnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród osób starszych udowodniono skuteczność sitagliptyny w poprawie kontroli metabolicznej cukrzycy. Lek był stosowany zarówno w połączeniu z metforminą, jak i w monoterapii.

W 30-tygodniowej obserwacji obejmującej 190 osób z cukrzycą typu 2, w tym 86 osób w wieku powyżej 55 lat, dołączenie 100 mg sitagliptyny do dotychczas stosowanej metforminy w dawce 1500–2550 mg/dobę, istotnie obniżyło odsetek hemoglobiny glikowanej w porównaniu z grupą placebo. Największą korzyść z leczenia gliptyną odnieśli pacjenci z wyższym wyjściowym poziomem HbA_{1c}, a skuteczność leczenia była porównywalna zarówno w podgrupie chorych powyżej 55 r.ż., jak i u młodszych [5].

W badaniu Barzilai i wsp. wykazano znaczący wpływ sitagliptyny w dawce 50 i 100 mg – w zależności od funkcji nerek – na zmniejszenie wartości HbA_{1c} (o 0,7%), poprawę glikemii na czczo oraz 2 godziny

po posiłku. Obserwacją objęto grupę 206 chorych w wieku powyżej 65 r.ż., z cukrzycą typu 2, niewystarczająco kontrolowaną dietą, wysiłkiem oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Również w tej próbie klinicznej udowodniono, że większą korzyść ze stosowania gliptyny odnosią chorzy, u których początkowy odsetek HbA1c jest wyższy (w grupie z HbA1c > 9% zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej o 1,6%) oraz z cukrzycą typu 2 trwającą ponad 5 lat (zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej o 1%), przy jednakowej, dla grup badanej i kontrolnej częstości występowania skutków ubocznych czy udokumentowanych epizodów istotnej hipoglikemii. W 24 tygodniu obserwacji, pożądaną kontrolę metaboliczną cukrzycy, wyznaczoną przez wartość HbA1c < 7%, osiągnęło zaledwie 15% chorych otrzymujących placebo, wobec 35% pacjentów leczonych sitagliptyną [6].

W kilku badaniach, obejmujących m.in. populację osób powyżej 65 r.ż. wykazano, że wildagliptyna stosowana w dawce 50 lub 100 mg/dobę w monoterapii bądź w połączeniu z insuliną, glimepirydem czy metforminą istotnie zmniejszała odsetek hemoglobiny glikowanej od 0,4% do 1,2%, przy minimalnym ryzyku hipoglikemii i braku przyrostu masy ciała.

Przeprowadzone przez Ferraniniego i wsp. 52-tygodniowe badanie, kohortowo największe, objęło 2789 osób, w tym grupę 712 pacjentów w podeszłym wieku, ze słabo kontrolowaną cukrzycą typu 2 (wartości HbA1c w badanej populacji wynosiły 6,5–8,5%, średnia 7,3%) leczoną wyłącznie pochodną biguanidu (średnia dawka 1898 mg/dobę). Udowodniono, że wildagliptyna stosowana w dawce 50 mg 2 razy dziennie jest równie skuteczna w poprawie kontroli glikemii mierzonej wartością hemoglobiny glikowanej jak glimepiryd w maksymalnej dawce dobowej 6 mg (średnia dawka 4,5 mg). Dodając oba leki do podawanej uprzednio metforminy – przy zdecydowanie lepszym profilu bezpieczeństwa podczas terapii gliptyną – wykazano, że ryzyko incydentów hipoglikemii było około dziesięć razy mniejsze podczas stosowania wildagliptyny (1,7%) niż glimepirydu (16,4%).

Bezpieczeństwo terapii wildagliptyną potwierdzono w kolejnych badaniach – lek ten okazał się równie bezpieczny dodany do insulinoterapii, jak i stosowany w monoterapii u dotychczas nieleczonych pacjentów [7,8,9].

Dane dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności saksagliptyny pochodzą z metaanalizy pięciu badań, które łącznie objęły 279 pacjentów w wieku powyżej 65 lat (średni wiek 69,1 roku), z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną dietą, wysiłkiem i dotychczasowym leczeniem hipoglikemizującym (średnia wartość HbA1c 8%), trwającą średnio 7,3 roku, którym ordynowano 5 mg saksagliptyny w monoterapii lub jako połączenie z metforminą, glibenklamidem

bądź tiazolidynodionem. Wyniki udowodniły skuteczność saksagliptyny w poprawie wyrównania cukrzycy (obniżenie HbA1c o 0,73% vs 0,17% w grupie placebo) oraz w osiągnięciu celu leczenia choroby (u 45% chorych przyjmujących lek odsetek HbA1c wyniósł poniżej 7), przy braku istotnych działań niepożądanych [10].

Szczególnie interesujące, w aspekcie populacji osób starszych i częstego w tej grupie pogorszenia czynności nerek, jest profil „nerkowego” bezpieczeństwa gliptyn – w przypadku sitagliptyny, saksagliptyny i wildagliptyny u chorych z eGFR < 50 ml/min/1,73 m², również u tych, którzy wymagają powtarzalnych hemodializ, zaleca się dostosowywanie dawki do stopnia niewydolności nerek. Natomiast linagliptyna, jako jedyna z rodziny gliptyn, nie jest eliminowana przez nerki – jej wydzielanie tą drogą nie przekracza 5% dawki i terapia tym lekiem nie wymaga monitorowania wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Skuteczne wyrównanie cukrzycy, spełniające kryteria wynikające ze standardów postępowania i zaleceń towarzystw naukowych, bez powodowania istotnych działań niepożądanych, bywa sporym wyzwaniem, zwłaszcza w grupie osób powyżej 65 r.ż. Jest to związane z rosnącym z wiekiem ryzykiem hipoglikemii, współistnienia wielu schorzeń przewlekłych, w tym pogorszenia czynności nerek, i częstą polipragmatyzacją.

Nie bez znaczenia jest również postępująca z wiekiem i czasem trwania choroby apoptoza komórek beta trzustki, która wymusza stosowanie kolejnych leków hipoglikemizujących, tak by osiągnąć wyrównanie glikemii na zalecanym poziomie, co nieodmiennie wiąże się z rosnącym ryzykiem efektów ubocznych, w tym hipoglikemii [11].

W związku z tym konieczna jest indywidualizacja terapii, co doskonale zostało odzwierciedlone w zaleceniach, przyjmujących mniej restrykcyjne wskaźniki wyrównania cukrzycy w grupie osób w podeszłym wieku i, przy arbitralnym ustalaniu docelowej wartości odsetka hemoglobiny glikowanej, kładących nacisk przede wszystkim na utrzymanie dotychczasowej jakości życia, zapobieganie incydentom hipoglikemii przy nieobecności objawów hiperglikemii, biorąc równocześnie pod uwagę schorzenia współistniejące, powikłania makroangiopatyczne, czas trwania choroby oraz spodziewane przeżycie.

W świetle najnowszych badań i obserwacji klinicznych doustne inhibitory DPP-4, leki z grupy inkretyn, wydają się obiecującą alternatywą nie tylko w monoterapii cukrzycy typu 2 niedostatecznie kontrolowanej dietą i wysiłkiem, ale również w skojarzeniu przede wszystkim z powszechnie stosowaną metforminą lub – w przypadku jej nietolerancji – także w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika czy wreszcie insuliną [12]. Szczególnie cenny jest ich wysoki profil bezpieczeństwa, który pozwala na stosowanie gliptyn, a zwłaszcza

cza linagliptyny, bez konieczności monitorowania czynności nerek, zapewniając jednocześnie prostotę terapii, przy utrzymanej wysokiej skuteczności leczenia. Jednak z uwagi na krótką historię stosowania leków inkretynowych, niezbędna jest obserwacja odległych

działań niepożądanych tej terapii, a także dalsze badania w odniesieniu do występowania twardych punktów końcowych, zaś w populacji ludzi starszych – ocena bezpieczeństwa leczenia, w tym głównie ryzyka groźnych dla życia hipoglikemii i interakcji lekowych.

PIŚMIENNICTWO

- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87: 4–14.
- Iseki K., Kinjo K., Iseki C. et al. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 806–814.
- Obrador G.T., Pereira B.J., Kausz A.T. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin. Nephrol.* 2002; 22: 441–448.
- Gupta V., Kalra S. Choosing a Gliptin. *Indian J. Endocr. Metab.* 2011; 15: 298–308.
- Raz I., Chen Y., Wu M. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 537–550.
- Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(5): 1049–1058.
- Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–1155.
- Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 675–682.
- Pratley R.E., Rosenstock J., Pi-Sunyer F.X. et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3017–3022.
- Doucet J., Chacra A., Maheux P., Lu J., Harris S., Rosenstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(4): 863–869.
- Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab.* 2008; 34 Suppl 2: S91–95.
- Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Shao Q., Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 55–64.
- Halimi S., Raccach D., Schweizer A., Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 1647–1656.
- Bourdel-Marchasson I., Schweizer A., Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp. Pract. (Minneapolis)* 2011; 39: 7–21.
- Statford S., DouMencilly G. The effect of the new DPP-IV inhibitor, sitagliptin, in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2008, Abstract book, 68th Scientific Sessions ADA, A-163, Abstr. 550-P.
- Abbatecola A.M., Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 86 Suppl 1: S35–40.
- Schwartz S.L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8(5): 405–418.
- Czech A. Miejsce inkretynomimetyków i leków zwiększających stężenie inkretyny w leczeniu cukrzycy typu 2. *Med. Metab.* 2008; 3: 42–48.
- Jasik M. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) ze szczególnym uwzględnieniem sitagliptyny. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 220–229.
- Wróbel M., Szymborska-Kajanek A., Psurek A., Grzeszczak W., Strojek K. Zastosowanie preparatów poprawiających efekt inkretynowy w leczeniu cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2007; 3: 24–31.
- Żnanięcka M., Rutkowska J., Bandurska-Stankiewicz E. Nowy kierunek w leczeniu cukrzycy – inkretynomimetyki oraz inhibitory DPP-4. *Prz. Kardiol. Diabetol.* 2010; 5(3,4): 171–181.
- Strózik A., Bieniek-Marzec A., Okopień B. Efekt inkretynowy – nowe spojrzenie na leczenie cukrzycy typu 2. *Czyn. Ryz.* 2008; 4: 43–67.
- Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A., Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2 Część I: Wpływ insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58: 522–528.
- Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A., Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2 Część II: Inkretyny – nowe możliwości farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 322–329.
- Paolisso G. Pathophysiology of diabetes in elderly people. *Acta Biomed.* 2010; 81 Suppl 1: 47–53.
- Abbatecola A.M., Paolisso G., Corsonello A., Bustacchini S., Lattanzio F. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging* 2009; 26 Suppl 1: 53–62.
- Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
- Knudsen L.B., Nielsen P.F., Huusfeldt P.O. et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 1664–1669.
- Karin A., Fleck P., Hetman L. et al. Single-dose pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with renal impairment. *Diabetes* 2008, Abstract book, 68th Scientific Sessions ADA, A-160, Abstr. 538-P.
- Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 675–688.
- Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y. et al. 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.
- Chelliah A., Burge M.R. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004; 21: 511–530.
- Bremer J.P., Jauch-Chara K., Hallschmid M., Schmid S., Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1513–1517.
- Schwartz S.L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8(5): 405–418.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266.
- McGill J.B., Sloan L., Newman J. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 237–244.