

Sitagliptin v roce 2024

V roce 2018 oslavil sitagliptin výročí – 10 let používání v praxi v naší zemi (ve světě by se jednalo o 12leté výročí). Sitagliptinu jsme se na stránkách našeho časopisu opakovaně věnovali, představili jsme výsledky významných klinických studií (CompoSIT, TECOS) i kazuistik s užitím sitagliptinu v klinické praxi. V roce 2020 jsme dokonce vydali mimořádné supplementum našeho časopisu, které formou kazuistik představilo zkušenosti českých odborníků s tímto lékem.

Rok 2020 přinesl v terapeutické praxi uvolnění preskripce gliptinů (později omezeno na fixní kombinace gliptinu s metforminem) také do rukou praktických lékařů. A zcela aktuálně pozorujeme příchod řady generických gliptinů (vč. sitagliptinu) na český trh.

Úhrada sitagliptinu a jeho kombinací a kdo jej může předepisovat

Samotný sitagliptin je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako **hladina HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol**. V kombinaci s inzulínem nejsou přípravky s obsahem sitagliptinu hrazeny. Sitagliptin mohou předepisovat jak specialisté, tak praktičtí lékaři.⁵

Fixní kombinace sitagliptinu s metforminem je hrazena: 1) samostatně nebo v kombinaci se sulfonylureou u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu samotného nebo metforminu v kombinaci se sulfonylureou po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevede k uspokojivé kompenzaci diabetu definované **hladinou HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol**, 2) jako náhrada terapie souběžně podávanými monokomponentními léčivými přípravky s obsahem metforminu a sitagliptinu. V kombinaci s inzulínem není ani fixní kombinace metforminu a sitagliptinu hrazena. Fixní kombinace mohou předepisovat nejen specialisté, ale i praktičtí lékaři a lékaři dalších odborností.⁵

Indikace sitagliptinu podle souhrnu údajů o přípravku

Sitagliptin je indikován u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie, a to buď v monoterapii (pokud metformin není vhodný pro kontraindikace nebo nesnášenlivost) nebo v kombinační terapii. Ve dvojkombinaci je indikován k použití s metforminem (pokud metformin a úprava stravy s cvičením nepostačují k dostatečné kompenzaci) nebo v kombinaci se sulfonylureou (pokud nedostačuje užití samotné sulfonylurey a metformin je kontraindikován nebo není snášen). Indikována je také trojkombinační terapie, a to buď v kombinaci s derivátem sulfonylurey a metforminem anebo v kombinaci s thiazolidindiony (agonisté PPAR γ) a metforminem. Sitagliptin je indikován také jako dodatečná terapie k léčbě inzulínem (s metforminem nebo bez něj), pokud úprava stravy, cvičení a stabilní dávka inzulínu nepostačují k odpovídající kontrole glykemie. Analogické indikace podle tohoto schématu má také fixní kombinace sitagliptinu s metforminem.

Jaká je pozice sitagliptinu v terapeutických guidelines

K dispozici máme aktuální doporučení České diabetologické společnosti pro diagnostiku a léčbu diabetes mellitus 2. typu z roku 2020.¹ Ta akceptovala algoritmus terapie diabetu 2. typu představený ve společných doporučeních EASD/ADA²⁻⁴.

Podle těchto doporučení se farmakologická léčba zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními. Lékem první volby je metformin, jiné antidiabetikum se použije buď při jeho nesnášenlivosti nebo po zvážení indikace příslušné skupiny ev. klinického stavu pacienta. Pokud terapie metforminem nevede do šesti měsíců k dosažení požadované kompenzace (HbA_{1c} do 45 mmol/mol, resp. do 60 mmol/mol u fragilních diabetiků s vysokým kardiiovaskulárním rizikem) je třeba zvolit jednu z variant kombinované terapie. U vybraných skupin pacientů by mělo být v kombinační léčbě zváženo antidiabetikum s příznivým efektem na danou komorbiditu (kardiiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, postižení ledvin). Hodnota HbA_{1c} 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba a zvyšují nebo upravují dávky antidiabetik.¹

Místo sitagliptinu je v tomto schématu v druhé linii terapie po metforminu u pacientů s diabetem bez současně přítomného kardiiovaskulárního onemocnění, srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin. Národní doporučení v případě sitagliptinu deklarují jeho prokázanou kardiiovaskulární bezpečnost a nízké riziko hypoglykemie i skutečnost, že má neutrální vliv na tělesnou hmotnost.¹

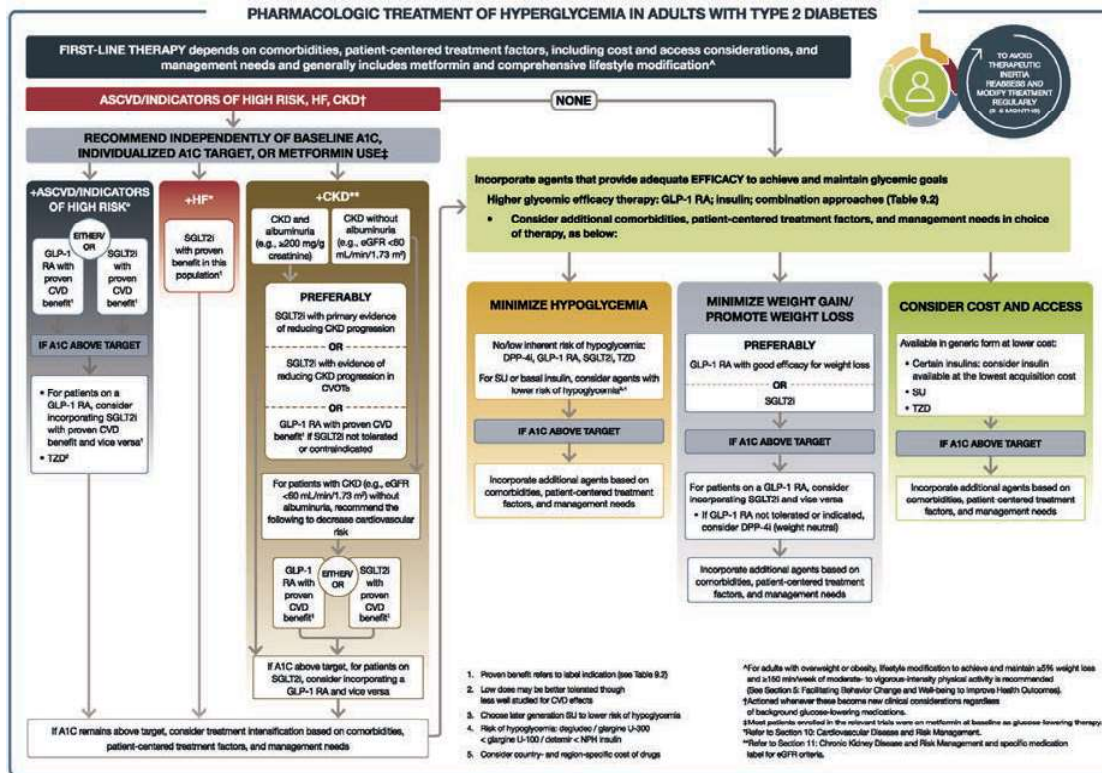
Sitagliptin a klinické studie

Monoterapie sitagliptinem

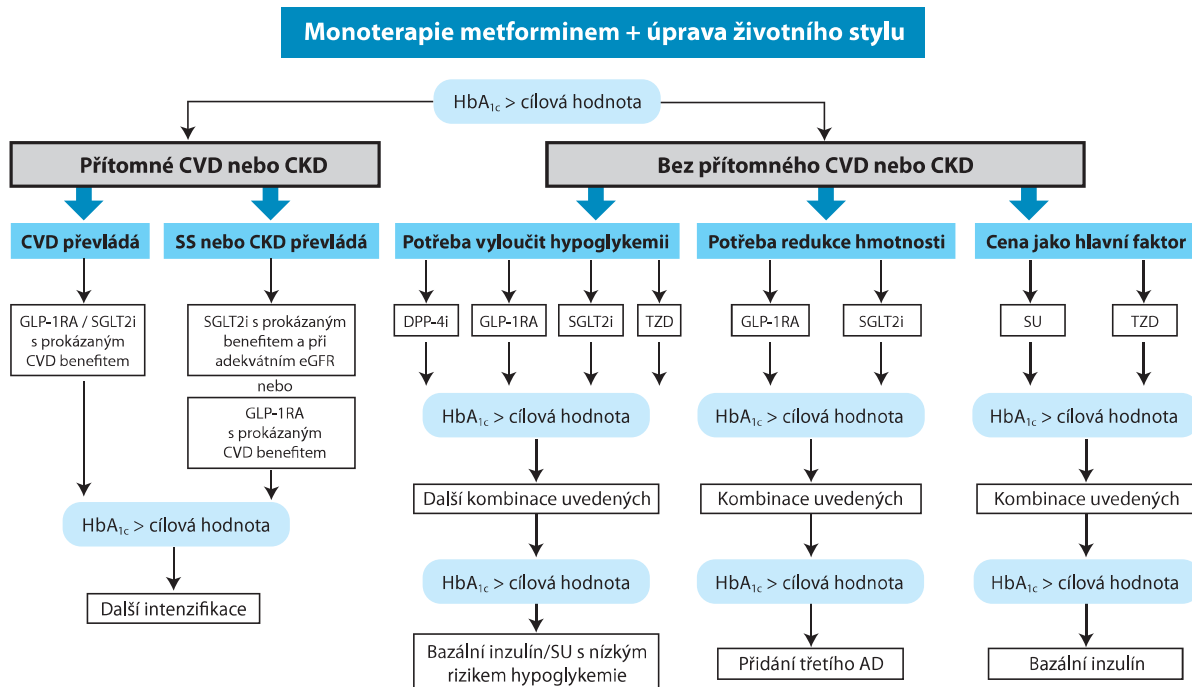
V rámci fáze III klinického zkoumání byly provedeny dvě větší klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost terapie sitagliptinem v monoterapii. V 18týdenní studii (NCT00094757)^{19,20} bylo zařazeno 521 diabetiků 2. typu nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními (HbA_{1c} 7–10 %), kterým byl podáván sitagliptin nebo placebo.

Po 18 týdnech byl dokumentován pokles hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) u pacientů léčených sitagliptinem ($p < 0,001$), při dávce 100 mg sitagliptinu -0,60 % oproti placebo, přičemž největší snížení (-1,20 %) bylo zaznamenáno u pacientů s nejméně uspokojivou počáteční kompenzací (HbA_{1c} \geq 9 %).

Obr. 1: Algoritmus farmakologické léčby diabetu 2. typu dle EASD/ADA 2022³



Obr. 2: Algoritmus farmakoterapie diabetu 2. typu dle doporučení ČDS z roku 2020¹



CVD – kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, SS – srdeční selhání

Doloženo bylo snížení glykemie nalačno i postprandiálně. Bylo pozorováno zlepšení hodnot náhradních ukazatelů funkce beta buněk, včetně HOMA- β a poměru proinzulínu a inzulínu. Výskyt hypoglykemie ve skupinách léčených sitagliptinem se významně nelišil od skupiny, které bylo podáváno placebo. Nebyl prokázán vliv sitagliptinu na tělesnou hmotnost.²⁰

Obdobné výsledky přinesla 24týdenní studie publikovaná Aschnerem et al. (NCT00087516).^{21,22} Také tato studie srovnávala monoterapii sitagliptinem s placebem u nedostatečně kompenzovaných (HbA_{1c} 7–10 % DCCT) diabetiků 2. typu. Studie trvala 24 týdnů a zařazeno bylo celkem 741 pacientů. Sitagliptin v dávce 100 mg denně vedl ve srovnání s placebem k poklesu HbA_{1c} o 0,79 % DCCT. Cílové hodnoty HbA_{1c} pod 7 % DCCT (53 mmol/mol) dosáhlo 41 % pacientů léčených 100 mg sitagliptinu a 17 % pacientů na placebo. Signifikantní rozdíl vůči placebo byl nalezen také při ovlivnění glykemie nalačno i postprandiálně, HOMA- β i poměru proinzulínu a inzulínu. Sitagliptin nezvyšoval riziko hypoglykemie a neměl vliv na tělesnou hmotnost.²²

Kombinace s metforminem

Kombinační léčbě diabetiků 2. typu metforminem spolu se sitagliptinem byla věnována celá řada studií. Charbonnel et al.^{13,14} publikovali výsledky 24týdenní, randomizované, dvojité zaslepené studie (NCT00086515) s diabetiky 2. typu nedostatečně kompenzovanými na monoterapii metforminem v dávce nejméně 1 500 mg/den. 701 pacientů bylo randomizováno k přidání sitagliptinu v dávce 100 mg denně nebo placebo k této léčbě. Terapie sitagliptinem snížila oproti placebo glykovaný hemoglobin o 0,65 % (DCCT) a současně bylo prokázáno zlepšení glykemie nalačno i postprandiálně a HOMA- β . Nedošlo ke zvýšení četnosti hypoglykemií ani zvýšení hmotnosti pacientů. Přidáním sitagliptinu k terapii metforminem se podařilo dosáhnout cílové kompenzace (HbA_{1c} pod 7 % DCCT, resp. 53 mmol/mol) 47 % pacientů (oproti tomu na placebo pouze 18,3 %).¹⁴

Goldstein et al.^{15,16} ve své studii (NCT00103857) sledovali u diabetiků 2. typu efekt nasazení terapie buď samotným metforminem, samotným sitagliptinem, nebo kombinací obou přípravků. Podávali pacientům metformin v denní dávce 1 000 nebo 2 000 mg, sitagliptin v denní dávce 100 mg nebo kombinaci 100 mg sitagliptinu buď s 1 000 nebo 2 000 mg metforminu a tuto terapii (rozděleno na dvě denní dávky) srovnali s placebem. Jestliže samotný metformin snížil oproti placebo glykovaný hemoglobin za 24 týdnů o 0,99 %, resp. o 1,3 % (1 000 mg resp. 2 000 mg denně) a samotný sitagliptin o 0,83 % (DCCT), pak kombinace vedla k poklesu HbA_{1c} o 1,57 %, resp. o 2,07 % DCCT (100/1 000 mg resp. 100/2 000 mg). Signifikantně více pacientů na kombinované terapii dosáhlo předem stanovených cílů pro hodnotu HbA_{1c}, např. hodnoty nižší než 7 % DCCT dosáhlo 66 % pacientů ve skupině léčené kombinací 100 mg sitagliptinu s 2 000 mg metforminu, ale jen 9 % pacientů na placebo, 20 % na samotném sitagliptinu, 23 % na metforminu v dávce 1 000 mg a 38 % na metforminu v dávce 2 000 mg. Incidence hypoglykemie byla ve všech aktivně léčených skupinách podobná jako ve skupině s placebem a u sitagliptinu nebylo pozorováno žádné zvýšení tělesné hmotnosti pacientů.¹⁶

Zda je efektivnější a bezpečnější přidat k monoterapii metforminem u nedostatečně kontrolovaných diabetiků 2. typu sitagliptin nebo derivát sulfonylurey glipizid zkoumala mezinárodní studie (NCT00094770) publikovaná Nauckem et al.^{17,18} U celkem 1 172 pacientů po úvodní stabilizaci dávky metforminu na nejméně 1 500 mg přidali do terapie buď sitagliptin v dávce 100 mg jednou denně nebo 5 mg glipizidu denně (s možností titrace až na 20 mg denně, střední hodnota dávky ve studii činila 10 mg denně). Pacienti sledovali 52 týdnů. Primárním cílem byla noninferiorita obou léků z hlediska účinnosti na ovlivnění HbA_{1c}. Tento předpoklad byl naplněn. V obou skupinách bylo dosaženo poklesu HbA_{1c} o 0,67 % a cíle HbA_{1c} pod 7 % DCCT (53 mmol/mol) dosáhlo 63 % pacientů na sitagliptinu a 59 % pacientů na glipizidu. Významný rozdíl byl zaznamenán ve výskytu hypoglykemie, jestliže hypoglykemická příhoda byla zaznamenána u 32 % pacientů na glipizidu, v případě sitagliptinu se jednalo pouze o 5 % pacientů. Terapie kombinací sitagliptinu a metforminu vedla k poklesu hmotnosti pacientů v průměru o 1,5 kg, kombinace metforminu s glipizidem naopak k průměrnému nárůstu hmotnosti o 1,1 kg.¹⁸

Srovnání účinnosti a bezpečnosti fixní kombinace sitagliptinu s metforminem vůči monoterapii pioglitazonem u diabetiků 2. typu dosud neléčených antidiabetiky přinesla studie publikovaná v roce 2011 (NCT00541450).^{23,24} V první fázi studie bylo u 492 pacientů podáváno v zaslepeném režimu buď 100 mg sitagliptinu nebo 15 mg pioglitazonu (s možností postupné titrace dávky až na 30 mg denně). Po 12 týdnech byli pacienti dosud léčení monoterapii sitagliptinem převedeni na fixní kombinaci sitagliptin/metformin 50/1 000 mg (podávanou 2× denně), pioglitazon v případě druhé skupiny mohl být titrován až na dávku 45 mg denně. V první fázi studie byla prokázána podobná účinnost sitagliptinu a pioglitazonu na HbA_{1c} (-1 %, resp. -0,9 %), další fáze studie ukázala, že kombinace sitagliptinu s metforminem je signifikantně účinnější než zvýšení dávky samotného pioglitazonu (-1,7 % vs. -1,4 %, p = 0,002). Výskyt hypoglykemie byl obdobný v obou skupinách. Na terapii fixní kombinací sitagliptinu a metforminu tělesná hmotnost pacientů poklesla (-1,1 kg), na pioglitazonu vzrostla (+3,4 kg), v případě pioglitazonu byl častěji zachycen výskyt edému.²⁴

Zda je výhodné u pacientů, kteří dosud užívali submaximální dávku metforminu a současně nejsou dostatečně kompenzováni, při zvyšování dávky metforminu současně intenzifikovat léčbu podáním sitagliptinu, sledovala studie **CompoSIT-M** (Comparison of sitagliptin vs. placebo during metformin up-titration).^{8,30}

Do studie bylo zařazeno 458 diabetiků 2. typu, průměrného věku přibližně 55 let, průměrnou délkou trvání diabetu necelých 7 let a BMI přibližně 31 kg/m². Na vstupu do studie byl průměrný HbA_{1c} 71 mmol/mol. Před vstupem do studie 37 %, resp. 36 % pacientů dosud nebralo žádná antidiabetika, 13 %, resp. 15 % mělo jiné antidiabetikum než metformin a 78,2 %, resp. 77,7 % pacientů bylo na metforminu v dávce 1 000 mg/den.^{8,30}

Před randomizací byli všichni pacienti ve stabilizační fázi studie převedeni na léčbu 1 000 mg metforminu denně. Ná-

sledně byli randomizováni do dvou větví studie – v první byla léčba posílena o 100 mg sitagliptinu, ve druhé o placebo a od 2. týdne run-in fáze studie pak byla léčba metforminem v obou větvích studie zvyšována na maximálně 2 × 1 000 mg denně.^{8,30}

Cílem studie bylo zjistit, zda přidání sitagliptinu při zvyšování dávky metforminu podávaného dosud v submaximální dávce u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu může přinést benefit pro snížení HbA_{1c} a dosažení cílových hodnot. Dále bylo cílem také vyhodnotit bezpečnost a toleranci obou terapeutických režimů. Za sekundární cíl byl zvolen počet pacientů, kteří dosáhnou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, a také redukce glykemie nalačno po 20 týdnech studie.^{8,30}

Terapeutický režim, který zahrnul navýšení dávky samotného metforminu dokázal snížit HbA_{1c} v rámci něj 16,6 % pacientů dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol a ze skupiny s vyšším HbA_{1c} na počátku studie (nad 69 mmol/mol) dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} 5,7 %.^{8,30}

Pokud byl spolu se zvýšením dávky metforminu režim intenzifikován také podáním 100 mg sitagliptinu, bylo dosaženo vyššího průměrného poklesu HbA_{1c} a více pacientů dosáhlo cílového HbA_{1c} – 28,8 % z celé populace a 15,6 % z populace se zvýšeným HbA_{1c} na počátku studie.^{8,30}

Mezi rameny studie nebyly shledány rozdíly v bezpečnostním profilu a toleranci léčby, zahrnujícími nežádoucí účinky, hypoglykemické příhody a vliv na tělesnou hmotnost.^{8,30}

Výsledky studie svědčí pro to, že nasazení sitagliptinu již spolu se zvyšováním dávky metforminu v časném stadiu diabetu 2. typu vede k významnému zlepšení kompenzace diabetu, a to při stejné bezpečnosti a toleranci této léčby. Umožní tak větší skupině pacientů dosáhnout optimální kompenzace HbA_{1c}. Sitagliptin by měl být nasazován podstatně dříve, než je dnes běžně praktikováno. K této praxi vede nejspíše i současné omezení úhrady na podání u pacientů, kteří nedosahují hladin HbA_{1c} pod 60 mmol/mol.

Trojkominační léčba s metforminem a pioglitazonem

Efektivitu a bezpečnost přidání sitagliptinu k stávající terapii diabetu 2. typu metforminem spolu s pioglitazonem hodnotila v rámci fáze III klinického zkoušení mezinárodní, randomizovaná a placebem kontrolovaná, 26týdenní klinická studie (**NCT00885352**). 313 pacientů s průměrným vstupním HbA_{1c} 8,7 % (DCCT) bylo léčeno kombinací nejméně 1 500 mg metforminu a 30 mg pioglitazonu denně. K této terapii jim byl přidán sitagliptin v dávce 100 mg denně nebo placebo. Přidání sitagliptinu vedlo k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} (-0,7 %), glykemie nalačno (-1 mmol/l) i postprandiálně (-2,2 mmol/l). Incidence hypoglykemie byla obdobná v obou skupinách.²⁵

Trojkominační léčba s metforminem a sulfonylureou

Přidání sitagliptinu k terapii samotným glimepiridem případně glimepiridem v kombinaci s metforminem měla ve svém designu studie publikovaná Hermansenem et al. (**NCT00106704**). Ve 24 týdnů trvající studii bylo zařazeno 441 diabetiků 2. typu. Při vstupu do studie mělo 212 pacientů glimepirid v dávce alespoň

poň 4 mg/den a 229 glimepirid + metformin (v dávce alespoň 1 500 mg/den). Randomizováni byli v poměru 1 : 1 k přidání 100 mg sitagliptinu denně nebo placebo do této léčby. Vstupní hodnota HbA_{1c} činila 8,34 % (DCCT) a po 24 týdnech terapie byl HbA_{1c} pacientů užívajících sitagliptin oproti placebo snížen o 0,74 % DCCT (p < 0,001). U pacientů, kterým byl sitagliptin přidán ke kombinaci glimepiridu + metforminu došlo ke snížení HbA_{1c} o 0,89 % vůči placebo, v případě přidání k samotnému glimepiridu pak o pokles o 0,57 %. Pacienti léčení sitagliptinem zaznamenali mírné zvýšení tělesné hmotnosti při srovnání s pacienty na placebo (+ 0,8 vs. -0,4 kg; p < 0,001).²⁷

Kombinace sitagliptinu s inzulínem

S cílem vyhodnotit bezpečnost podání sitagliptinu spolu s inzulínem a inzulín šetřící efekt souběžného podání byla navržena multicentrická a mezinárodní, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie s délkou trvání 24 týdnů (**NCT01462266**). Ve studii bylo zařazeno 660 pacientů s diabetem 2. typu a nedostatečnou kontrolou diabetu při léčbě inzulínem. Sitagliptin v dávce 100 mg denně byl podáván k inzulínu glargin a metforminu (minimálně 1 500 mg denně) v průběhu intenzifikace inzulínové terapie. Titrace inzulínu probíhala na základě glykemie nalačno k cílové hodnotě 4–5,6 mmol/l a vstupní průměrná denní dávka inzulínu glargin byla 37 U/den. Ve 24. týdnu studie bylo zaznamenáno zvýšení průměrné dávky o 19 U/den, resp. o 24 U/den (sitagliptin, resp. placebo), rozdíl činil 4,7 U/den (p = 0,009). Současně bylo ve skupině léčené také sitagliptinem dosaženo snížení HbA_{1c} o 1,31 %, kdežto ve skupině bez podání sitagliptinu o 0,87 % (rozdíl 0,4 %, tj. 4,9 mmol/mol, p < 0,001). Ve skupině užívající sitagliptin byla nižší incidence hypoglykemie než ve skupině s placebem (25,2 % vs. 36,8 %).²⁸

Při nasazování léčby inzulínem u diabetiků 2. typu je obvykle ukončena léčba DPP-4 inhibitory. Důvodem je skutečnost, že tato kombinace u nás není hrazena zdravotními pojišťovnami. Může být tato kombinace při potřebě intenzifikovat léčbu diabetiků 2. typu užitečná? Jaký je její terapeutický přínos? Tuto otázku odpověděla studie **CompoSIT-I**.^{31,32}

Tato mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojité zaslepená studie testovala, zda při iniciaci léčby depotním inzulínem může zachování současné léčby sitagliptinem přinést dodatečné benefity.

Ve studii byli zahrnuti pacienti s nedostatečnou kompenzací diabetu 2. typu, kterým byla léčba intenzifikována přidáním dlouze působícího inzulínového analoga (glargin).

Pacienti dosud užívali metformin v dávce alespoň 1 500 mg denně a současně další léčbu DPP-4 inhibitorem nebo sulfonylureou ve dvoj- nebo trojkombinaci. Celkem se jednalo o 746 osob s průměrnou hodnotou HbA_{1c} 72,6 ± 10,2 mmol/mol, průměrným BMI 31,5 ± 5,8 kg/m² a průměrným trvání diabetu 10,8 ± 6,8 roku.

V první run-in fázi studie byli všichni pacienti převedeni na léčbu kombinací metforminu a sitagliptinu v dávce 100 mg/den (pokud ji již neužívali). Následně byla zahájena léčba inzulínem glargin s titrací dle glykemie nalačno a pacienti byli randomizováni do dvou skupin – v jedné léčba kombinací metforminu

a sitagliptinu pokračovala spolu s užíváním inzulínu, v druhé byl sitagliptin v kombinaci nahrazen placebem.

Po 30 týdnech vykázala skupina užívající sitagliptin superioritu z hlediska redukce HbA_{1c}, bylo dosaženo průměrného snížení o 20,5 mmol/mol, oproti skupině s placebem, kde byl HbA_{1c} snížen o 15,5 mmol/mol (rozdíl mezi skupinami 5,0 mmol/mol, $p < 0,001$). Pacienti, u kterých byla v kombinaci léčba sitagliptinem zachována i při nastavení na inzulín, měli dokumentováno méně symptomatických hypoglykemií (s glykemií pod 3,9 mmol/l) (rate ratio 0,73, $p = 0,039$). Dále bylo v sitagliptinové skupině přítomno více pacientů, kteří ve 30. týdnu studie dosáhli cílového rozmezí glykemie nalačno 4–5,6 mmol/l a cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Pacienti, jejichž kombinační léčba obsahovala i sitagliptin, měli ve 30. týdnu studie v průměru nižší dávky inzulínu, konkrétně 53,2 U (95% CI 48,5–58) ve skupině se sitagliptinem a 61,3 (95% CI 56,5–66) ve skupině s placebem.

Incidence nežádoucích účinků byla v obou skupinách podobná.

Studie CompoSIT-I ukázala, že nejenže zachování léčby DPP-4 inhibitory při titraci léčby inzulínem nevede ke zvýšení rizika hypoglykemie, ale tato kombinace je schopna signifikantně dále zlepšit glykemickou kontrolu, většímu množství pacientů pomoci dosáhnout cílových hodnot glykovaného hemoglobinu, a to při nižší potřebné dávce bazálního inzulínu.^{31,32}

Zajímavé dílčí výsledky pro léčbu kombinací sitagliptinu s inzulínem přinesla i studie TECOS, která byla určena pro hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti sitagliptinu. Nicméně mezi sekundárními cíli této studie bylo mj. také sledování potřeby přidání další antidiabetické terapie a inzulínoterapie. Analýza této studie ukázala, že pacienti ve skupině léčené sitagliptinem vyžadovali méně často zahájení dlouhodobé inzulínoterapie (542 vs. 744 pacientů, HR 0,70, 95% CI 0,63–0,79, $p < 0,001$). Kumulativní incidence zahájení inzulínoterapie dosáhla u skupiny, ve které byl ke stávající léčbě přidán sitagliptin, 13,2 %, oproti skupině bez sitagliptinu, kde se jednalo o 17,5 %.^{11,29}

Studie TECOS

Studie kardiovaskulární bezpečnosti

Studie kardiovaskulární bezpečnosti je povinným standardem všech nových antidiabetik. K sitagliptinu máme k dispozici data z velké kardiovaskulární studie TECOS (NCT00790205), která zahrnuje 14 671 pacientů s diabetem 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním.

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, ve které byly v otevřené podobě užívána stávající antidiabetika a k nim v zaslepeném režimu přidán buď sitagliptin v dávce 100 mg nebo placebo. Průměrná doba sledování činila 3 roky.²⁹

Primárním endpointem byl kompozit složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Primárního endpointu bylo dosaženo u 11,4 % pacientů ve skupině se sitagliptinem a 11,6 % pacientů na placebo. Nebyl tak zjištěn signifikantní rozdíl a poměr rizik (OR)

činil 0,98 (95% CI 0,88–1,09, $p < 0,001$). Stejně tak se nelišila mezi skupinami míra hospitalizace pro srdeční selhání ani míra výskytu akutní pankreatitidy nebo karcinomu pankreatu.²⁹

Výsledky klinických studií užití sitagliptinu v monoterapii i kombinační terapii (s metforminem, sulfonyleureou, pioglitazonem nebo inzulínem) vykazují stabilní a konzistentní efekt na ovlivnění glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno i postprandiálně, hmotnostní neutralitu a nezvýšení rizika hypoglykemie u tohoto antidiabetika. Ve velké kardiovaskulární studii TECOS byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu.

Domácí i mezinárodní postupy vymezují pro sitagliptin jasné místo v terapii diabetiků 2. typu bez závažných kardiovaskulárních a renovaskulárních onemocnění v situacích, kdy primárním cílem je ovlivnění hyperglykemie.

Sitagliptin i jeho kombinace s metforminem jsou určeny nejen pro užití specialisty oborů diabetologie, endokrinologie a vnitřní lékařství, ale i pro lékaře v první linii. Sitagliptin je dobrou součástí farmakoterapeutických možností v léčbě diabetu 2. typu, se kterým za 15 let jeho užití v praxi získala naše odborná veřejnost dostatečnou praktickou zkušenost a erudici pro jeho úspěšné užití v klinické praxi.

Literatura

- Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. z Českou diabetologickou společností. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 28. 11. 2023]
- Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 42, Suppl. 1: S1–S87, 2019.
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. Diabetes 40, 1: 10–38, 2022.
- Standards of medical care in diabetes – 2020 abridges for primary care providers. Clin Diabetes 38, 1: 10–38, 2020.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: www.sukl.cz)
- Bjalkovská, G. Sitagliptin v terapii diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 5, 4: 55–56, 2007.
- Kvapil, M. Klinická účinnost sitagliptinu a vildagliptinu. Kazuistiky v diabetologii 7, 3: 9–10, 2009.
- Výsledky studie CompoSIT-M. Přidání sitagliptinu při up-titraci metforminu zvyšuje šanci na dosažení cílů kompenzace HbA_{1c}. Kazuistiky v diabetologii 17, 1: 20, 2019.
- Studie CompoSIT-I. Má terapeutický význam zachovat léčbu sitagliptinem při nasazení bazálního inzulínu u diabetiků 2. typu? Kazuistiky v diabetologii 17, 2: 23–24, 2017.
- CompoSIT-R. Efektivita a bezpečnost sitagliptinu při časně intenzifikaci léčby diabetes mellitus 2. typu u pacientů s mírnou renální insuficiencí. Kazuistiky v diabetologii 17, 3: 49–50, 2019.
- Sitagliptin a oddálení nutnosti inzulínoterapie. Nad výsledky dvou klinických studií. (komentář: Homolová, J.) Kazuistiky v diabetologii 18, 1: 62–64, 2020.
- Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., Lerch, C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 4, 4: 753–768, 2008.
- Metformin add-on study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-020). NCT00086515. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086515?term=nct00086515&draw=2&rank=1>) [cit. 28. 11. 2023]
- Charbonnel, B., Karasik, A., Liu, J. et al.; 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* 29, 12: 2638–2643, 2006.
15. MK0431 (sitagliptin) and metformin co-administration factorial study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-036). NCT00103857. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&draw=2&rank=1>) [cit. 28. 11. 2023]
 16. Goldstein, B. J., Feinglos, M. N., Lunceford, J. K. et al.; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 8: 1979–1987, 2007.
 17. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024). NCT00094770. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770?term=NCT00094770&draw=2&rank=1>) [cit. 28. 11. 2023]
 18. Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D. et al.; Sitagliptin 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9, 2: 194–205, 2007.
 19. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (MK0431-023). NCT00094757. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=NCT00094757&draw=2&rank=1>) [cit. 28. 11. 2023]
 20. Raz, I., Hanefeld, M., Xu, L. et al.; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49, 11: 2564–2571, 2006.
 21. Monotherapy study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-021). NCT00087516. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=nct00087516&cntry=&state=&city=&dist=>) [cit. 28. 11. 2023]
 22. Aschner, P., Kipnes, M. S., Lunceford, J. K. et al.; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29, 12: 2632–2637, 2006.
 23. A study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin and MK0431A in comparison to a commonly used medication in patients with type 2 diabetes (0431-068). NCT00541450. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541450?term=NCT00541450&draw=2&rank=1>) [cit. 28. 11. 2023]
 24. Perez-Monteverde, A., Seck, T., Xu, L. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 65, 9: 930–938, 2011.
 25. Fonseca, V., Staels, B., Morgan, J. D. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 27, 2: 177–183, 2013.
 26. Henry, R. R., Steals, B., Fonseca, V. A. et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone – a factorial study. *Diabetes Obes Metab* 16, 3: 223–230, 2014.
 27. Hermansen, K., Kipnes, M., Luo, E. et al.; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9, 5: 733–745, 2007.
 28. Mathieu, C., Shankar, R. R., Lorber, D. et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 6, 2: 127–142, 2015.
 29. Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W. et al. for the TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 3: 232–242, 2015.
 30. Frias, J. P., Zimmer, Z., Lam, R. L. H. et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab* 21, 5: 1128–1135, 2019.
 31. Roussel, R., Duran-García, S., Zhang, Y. et al. Efficacy and safety of continuing sitagliptin when initiating insulin therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. Prezentace 112 LB, Late Breaking Poster Session, 59th Annual Meeting of ADA, 22.–26. 6. 2018.
 32. Roussel, R., Duran-García, S., Zhang, Y. et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I study. *Diabetes Obes Metab* 21: 781–790, 2019.