

2. tüüpi diabeedi ravimid IV: DPP-4 inhibiitorid

Vallo Volke – Lõuna-Eesti Haigla, TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ füsioloogia instituut

DPP-4 inhibiitorid ehk gliptiinid on kõige uuem ravimrühm 2. tüüpi diabeedi ravis (vt tabel 1). Esimene selle rühma esindaja – sitagliptiin – sai heakskiidu Euroopa ravimiametilt 2007. aastal ja on kasutuses ka USA-s. Võrreldes traditsioonilise ravimiarendusega (üldjuhul jõuab ravim laborist kliinilisse kasutusse ca 10 aastaga), on sitagliptiin jõudnud kasutusse märkimisväärselt kiiremini: 5 aastaga (1). Kiiduväärselt kiire on olnud ka meie Sotsiaalministeerium: 75% soodustus määrati ravimile juba 2008. aastal. Grupi teine ravim – vildagliptiin – on küll Euroopa Liidus tsentraalselt registreeritud, kuid ei ole praegu Eestis kasutuses. USA toidu- ja ravimiamet ei ole vildagliptiini seni kasutusse lubanud. Lisaks neile on veel mitmed DPP-4 inhibiitorid (saksagliptiin, alogliptiin jt) jõudnud kliiniliste uuringute faasi. Eeltoodu tõttu on artiklis käsitletud peamiselt sitagliptiini toimeid ja kasutamist.

Tabel 1. DPP-4 inhibiitorid

Ravim	Kaubamärk	Tableti suurus, mg
Sitagliptiin	Januvia	100
Vildagliptiin	Galvus	50

INKRETIINIDE FÜSIOLOOGIA

Inkretiinide rühma moodustavad 2 soolestikust pärinevat hormooni: glükagoonilaadne

peptiid-1 (GLP-1) ja glükoosist sõltuv insuliinotroopne peptiid (GIP, varem tuntud gastroihibeeriva peptiidina) (2). Need peptiidhormoonid vabanevad kiiresti pärast sööki ja suurendavad glükoosist sõltuvalt insuliini vabanemist. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni vabanemist pankrease alfarakkudest, aeglustab mao täitumist ja ilmselt pidurdab ka kesknärvisüsteemi isukeskusi.

DPP-4 INHIBIITORITE TOIMEMECHANISM

Need ravimid toimivad kui ensüümi dipeptidüül peptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid. DPP-4 on ensüüm, mis lagundab GLP-1 ja GIP mitteaktiivseteks metaboliitideks. DPP-4 inhibiitorite toimel kõrgeneb GLP-1 ja GIP tase veres ja nende mõjul suureneb insuliini vabanemine beetarakkudest ning pärsitakse glükagooni vabanemist alfarakkudest. Tähelepanuväärne on see, et GLP-1 ja GIP mõjutavad insuliini ja glükagooni vabanemist vaid hüperglükeemia tingimustes (3). Kui glükoositase langeb normaalsesse vahemikku, kaob ka inkretiinide toime insuliini ja glükagooni tasemele. Sellise füsioloogilise regulatsioonimehhanismi tõttu on inkretiin mõjutavate ravimite hüperglükeemia risk väike.

KLIINILINE TOIME JA TÕHUSUS

Kliiniliselt vähendavad gliptiinid nii paastu- kui söögijärgse glükoosi taset. Gliptiinid vähendavad glükohemoglobiini taset tavaliselt 0,6–0,9%, olles seega pisut nõrgema efektiga kui metformiin jt traditsioonilised diabeediravimid (4, 5). Samas on ühes uuringus näidatud, et sitagliptiini lisamine

Tabel 2. Sitagliptiini tõhusus lisatuna teistele ravimitele

Ravim	Uuringu kestus nädalates		HbA1c sisalduse languse muutus sitagliptiini lisamisel
Metformiin	24	+ sitagliptiin 100 mg	0,65% vs platseebo (7)
	30	+ sitagliptiin 100 mg	1% vs platseebo (8)
Pioglitason	24	+ sitagliptiin 100 mg	0,7% vs platseebo (9)
Glimepiriid	24	+ sitagliptiin 100 mg	0,6% vs platseebo (10)
Metformiin + glimepiriid	24	+ sitagliptiin 100 mg	0,9% vs platseebo (10)

metformiinile annab niisama hea raviefekti kui gliptiini (kuni 20 mg päevas) lisamine (6). Sitagliptiini uuringutes saavutatud HbA1c taseme langused on toodud tabelis 2. Gliptiinide raviefekt saabub kiiresti, maksimaalse toime saavutatakse nädalatega.

Kuigi sitagliptiini ja vildagliptiini ei ole kliinilises uuringus omavahel võrreldud, näib nende tõhusus olevat võrdne (4).

RAVI ALUSTAMINE JA KASUTATAVAD ANNUSED

Sitagliptiini manustatakse annuses 100 mg üks kord päevas. Vildagliptiini manustatakse 50 mg kaks korda päevas koos metformiini või glitasooniga. Koos sulfonüüluureaga manustatakse vildagliptiini 50 mg üks kord päevas.

VATUNÄIDUSTUSED

Gliptiini ei peaks kasutama neerupuudulikkuse korral, kui kreatiiniini kliirens on < 50 ml/min. Vildagliptiini ei tohi kasutada maksakahjustuse korral (juhud kui ASAT või ALAT > 3 x normist kõrgem).

KÕRVALTOIMED

Gliptiinid on kliinilistes uuringutes olnud väga leebe kõrvaltoimete profiiliga. Enamasti jääb kõrvaltoimete esinemine platseeboga samale tasemele.

TOIME KEHAKAALULE

DPP-4 inhibiitorid ei põhjusta kehakaalu muutumist.

HÜPOGLÜKEEMIA

Gliptiinid ei põhjusta tavaliselt hüpo-glükeemiat. Hüpo-glükeemia risk suureneb, kui

sulfonüüluureat kasutavale patsiendile lisada ravisse gliptiini.

INFEKTSIOONIRISK

Erinevates kliinilistes uuringutes on täheldatud mitmete infektsioonide (nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, uroinfektsioonid) sagedamat esinemist DPP-4 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel. Seni avaldatud uuringute metaanalüüsid ja süstemaatilised ülevaated on tulnud erinevatele järeldustele. Amori jt leiavad JAMAs ilmunud ülevaates, et nasofarüngiidi risk on suurenenud sitagliptiini korral ja kuseteede infektsiooni risk on suurenenud, kui kõik gliptiinidega tehtud uuringud kokku võtta (põhiliselt ilmneb risk vildagliptiini uuringuist) (4). Hiljutine Cochrane'i ülevaade leiab, et summeerides kõik infektsioosset kõrvaltoimed, on infektsioonirisk sitagliptiini korral suurem ja vildagliptiini korral see suurenenud ei ole (11).

Arvestades, et DPP-4 molekul on laialdaselt levinud ka lümfotsüütidel (kandes seal nime CD 26) ja DPP-4 puudulikkusega hiirtel ning on leitud mitmeid kergemaid kõrvaltoimeid immuunfunktsioonides (3), on küsimus infektsioonide võimalikust saamisenisest DPP-4 inhibiitoritega nende ravimite pikaajalise ohutuse seisukohast väga oluline.

PIKAAJALINE OHUTUS

DPP-4 inhibiitoreid on kliiniliste uuringute käigus kasutatud tavaliselt poolest kuni 1 aastani. Kuna ravimid on kliinilises kasutuses olnud väga lühikest aega, ei ole nende pikaajaline ohutus teada.

KOHT RAVISKEEMIS JA KOMBINEERIMINE TEISTE DIABEEDIRAVIMITEGA

Sitagliptiini registreeritud näidustused on järgmised:

- kasutamine kombinatsioonis metformiiniga,
- kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluureaga,
- kasutamine kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga,
- kasutamine kombinatsioonis glitasooniga.

Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhend paigutab gliptiinid diabeedi ravis 2.–3. valiku preparaadiks (12). Praegu kehtiv 75% ravimisoodustus võimaldab gliptiine kasutada kolmikravi osana (metformiin + SU + gliptiin). ADA ja EASD ravijuhendi viimane versioon ei ole gliptiine ravialgoritmi lisand, kuna andmeid nende ravimite toime ja ohutuse kohta on napilt (5).

Kuigi praegu teada olev DPP-4 inhibiitorite kõrvaltoimete profiil on soodne, tuleb arvestada, et diabeediravimeid peavad patsiendid kasutama pikki aastaid. Seega tuleb kuni pikaajalise kasutamise ohutuse selgumiseni neid ravimeid kasutada ettevaatlikult. Praegu on nende koht raviskeemis väga sarnane

glitasoonidega: DPP-4 inhibiitoreid peaks kasutama eelkõige 3. valiku preparaadidena.

Seega oleksid kõige sobivamad järgmised kombinatsioonid:

- 1) SU + gliptiin, kui patsient ei saa võtta metformiini;
- 2) metformiin + SU + gliptiin, kui mingil põhjusel ei soovita veel alustada insuliinraviga.

DPP-4 INHIBIITORITE KASUTAMINE KOOS INSULIINIGA

Gliptiinid ei ole näidustatud kasutamiseks koos insuliiniga.

TÄHTSAID FAKTE GLIPTIINIDE KOHTA

- 3. valiku preparaat.
- Peamisteks kõrvaltoimeks võib olla teatud infektsioonide sagenemine.
- Vastunäidustuseks on neerupuudulikkus.

HUVIDE DEKLARATSIOON

Loengutasud: MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier; reisitoetused: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly, MSD; konsultatsioonid: Eli Lilly.

vallo.volke@ut.ee

LP KOLLEEG

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

Vastuste esitamise tähtaeg on 31. juuni 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil eestiarst@eestiarst.ee.

KÜSIMUSED

1. DPP-4 inhibiitorid vähendavad glükoosi taset, kuna
 - a) vähendavad insuliini lagundamist maksas ja neerudes,
 - b) parandavad kudede insuliinitundlikkust,
 - c) tõstavad inkretiinide taset veres ja seeläbi suurendavad insuliini vabane-mist.
2. Gliptiinide peamiseks kõrvaltoimeks on sage iivelduse esinemine ravi alguses.
 - a) õige
 - b) vale
3. DPP-4 inhibiitorid võivad mõjutada lümfo-tsüütide membraaniga seotud molekuli CD26.
 - a) õige
 - b) vale

4. Sitagliptiini lisamine raviskeemi vähen-dab glükoheemoglobiini taset
 - a) ca 0,4%;
 - b) ca 0,7%;
 - c) ca 1,2%.
5. DPP-4 inhibiitorid
 - a) põhjustavad hüpoglükeemiat, aga ei põhjusta kaalutõusu;
 - b) põhjustavad kaalulanguse, aga ei põhjusta hüpoglükeemiat;
 - c) ei põhjusta kaalutõusu ega hüpoglükeemiat.
6. Sitagliptiini pikaajalise kasutamise ohu-tuse kohta on andmeid
 - a) palju,
 - b) piisavalt,
 - c) vähe.
7. Viimane ADA ja EASD ravijuhend soovi-tab DPP-4 inhibiitoreid kasutada 3. vali-ku preparaadidena.
 - a) õige
 - b) vale

KIRJANDUS

1. Thornberry NA, Weber AE. Discovery of JANUVIA (Sitagliptin), a selective dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem* 2007;7(6):557–68.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–1705.
3. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3(3):153–65.
4. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194–206.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
6. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al. 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* 2007;9(2):194–205.
7. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. 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(12):2638–43.
8. 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(2):537–50.
9. Rosenstock J, Brazz R, Andryuk PJ et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(10):1556–68.
10. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. 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* 2007;9(5):733–45.
11. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006739.
12. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008; 87(7-8): Lisal.

SUMMARY

Drugs of type 2 diabetes: DPP-4 inhibitors

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors (gliptins) are the newest drug class approved for treatment of type 2 diabetes. Inhibition of DPP-4 leads to increased circulating levels of glucagon-like peptide -1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide. These incretin hormones increase, in a glucose-dependent manner, insulin secretion and suppress directly or indirectly glucagon release. Gliptins decrease both fasting and postprandial glucose levels. Currently, only sitagliptin is used in Estonia.

Sitagliptin, when added to ongoing treatment with SU, metformin or their combination, will decrease HbA1c level by 0.6–0.9%. The only contraindication is renal impairment with GFR < 60 ml/min. Sitagliptin has been well tolerated in clinical trials with a mild side-effect profile. However, increased rate of some types of infections has been reported. Until more data about the long-term safety of sitagliptin becomes available, it seems reasonable to use it in selected patients as a third-line therapy.