

## مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل‌پپتیداز ۴

### «افقی تازه در درمان دیابت»

دکتر نعمت‌الله آهنگر، پردیس زابلی

گروه فارماکولوژی - سم‌شناسی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

#### ■ خلاصه

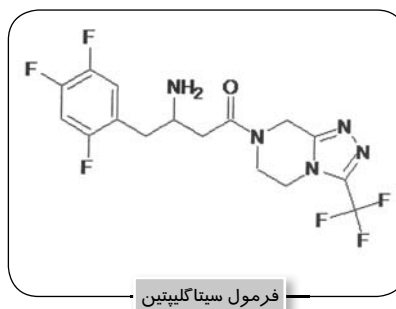
مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل‌پپتیداز ۴ (DPP-4) ممکن است دارای بیشترین کارایی در بیماران باشند که در مراحل ابتدایی بیماری خود هستند. Sitagliptin انتخاب دیگری در کنار سایر داروهای کاهنده قندخون است. این که آیا این دارو برای تعداد بیشتری از بیماران که می‌خواهند به HbA1C مورد هدف خود برسند مفید است یا نه و آیا می‌تواند شروع انسولین درمانی را به تاخیر بیندازد یا نه، در حال حاضر بدون پاسخ باقی‌مانده است. داروساز می‌تواند در آموزش اهمیت پیگیری منظم دیابت، پایش قندخون، آزمون مداوم HbA1C و این که چرا داروهای متعددی مورد نیاز

است، به بیمار و همراهان وی کمک کند. هدف نهایی این است که تعداد بیماران دیابتی با سطح HbA1C کمتر از ۷ درصد را افزایش دهیم، اما این مهم نیازمند یک تلاش دسته جمعی است.

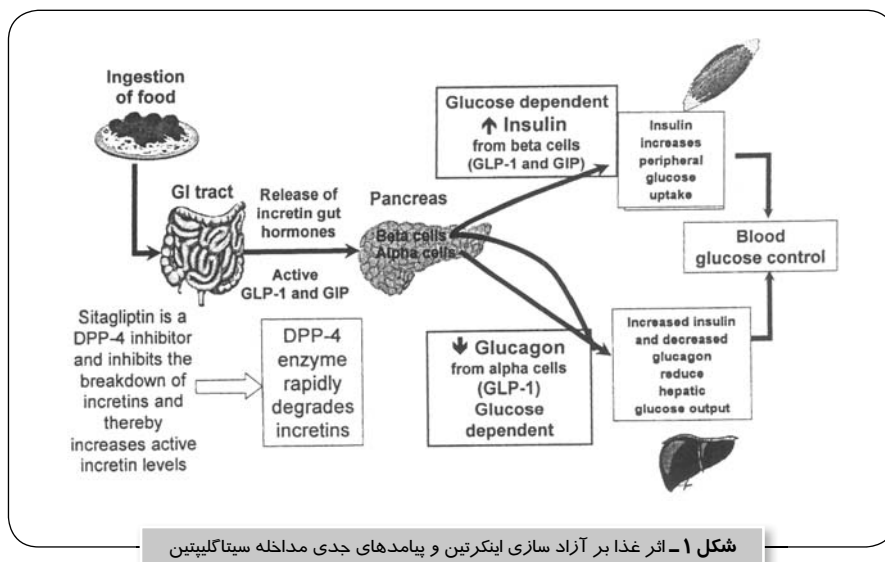
#### ■ مقدمه

در حال حاضر حدود ۱۸۰ میلیون نفر در دنیا به بیماری دیابت مبتلا بوده، به نظر می‌رسد که تا سال ۲۰۳۰ این آمار به بیش از ۲ برابر افزایش خواهد یافت. اغلب این بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند که مشخصه آن مقاومت به انسولین و کاهش عملکرد سلول‌های بتا پانکراس می‌باشد. اصلاحات سبک زندگی که شامل موارد زیر است، اساس درمان را

Sitagliptin (Januvia®) اولین دارو از نسل جدید داروهای کاهشنده قندخون است که در اکتبر ۲۰۰۶ تایید شده است (فرمول دارو). این دارو آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز DPP-4 را مهار می‌کند که سبب تخریب پپتیدهای شبه گلوکاگون (GLP-1) می‌شود. تنها داروی دیگری که در بازار موجود بوده و بر سطوح GLP-1 نیز تاثیر می‌گذارد Exenatide (Byetta®) می‌باشد. Exenatide یک آگونیست تزریقی GLP-1 یا مقلد اینکرتین است، که عملکرد طبیعی GLP-1 را تقلید می‌نماید. پپتیدمقلد اینکرتین بار اول از نوعی مارمولک به دست آمد (شکل ۱). اندیکاسیون Sitagliptin در دیابت نوع ۲ است که به صورت تک درمانی و یا ترکیب با متفورمین و تیازولیدین دیون‌ها به کار می‌رود.



تشکیل می‌دهند: رژیم غذایی مناسب، کنترل وزن و فعالیت فیزیکی، علاوه بر مداخلات مربوط به تغییر سبک زندگی، هم اکنون ۹ دسته از عوامل کاهشنده قندخون در دست است.



## ■ اثرات بالینی

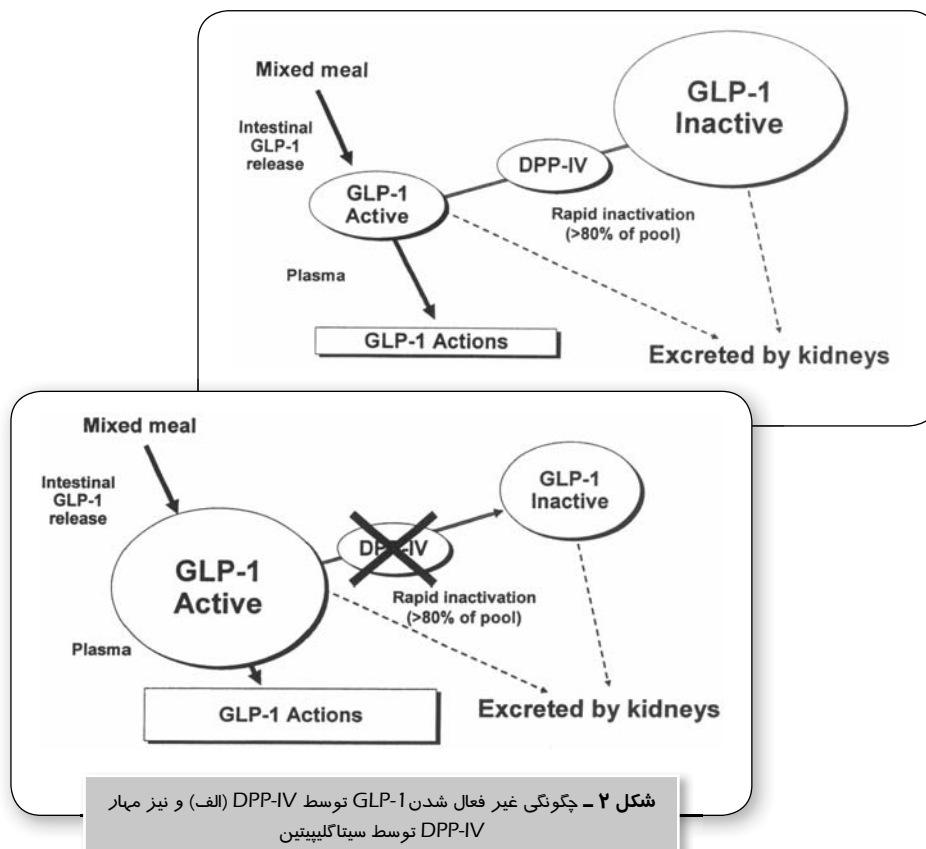
دو هورمون اینکرتینی که تاکنون شناخته شده هستند شامل است بر: GIP و GLP-1. هورمون‌های اینکرتینی توسط سلول‌های دستگاه گوارش در پاسخ به غذا ترشح شده و سبب تحریک ترشح انسولین جهت تنظیم سطوح گلوکز خون می‌شوند (شکل ۱). تحقیقات بیانگر آن است که بعد از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ سطوح GLP-1 حدود ۱۵ درصد کاهش می‌یابد. سطوح در گردش GIP در دیابت نوع دوم تقریباً نرمال می‌باشد ولی توانایی پپتید برای تحریک ترشح انسولین کاهش یافته است. مشکل این است که GLP-1 به سرعت توسط آنزیم DPP-4 غیر فعال می‌شود (نیمه عمر آن تقریباً ۱ دقیقه است). مهار آنزیم DPP-4 عملکرد GLP-1 را از طریق افزایش نیمه عمر و نیز افزایش GLP-1 در گردش، تقویت می‌کند.

زمانی که به دلیل صرف غذا سطوح گلوکز خون افزایش می‌یابد. GLP-1 سبب تحریک سلول‌های بتا پانکراس و افزایش ترشح انسولین می‌شود. بنابراین احتمال بروز هیپوگلیسمی کاهش می‌یابد (شکل ۲). عملکرد مهارکننده‌های DPP-4 مشابه آگونیست‌های GLP-1 است، مانند: تحریک ترشح انسولین، مهار ترشح گلوکاگون و حفظ عملکرد سلول‌های بتا بر خلاف آگونیست‌های GLP-1، مهارکننده‌های DPP-4 تخلیه معدی را کند نکرده و نیز سبب کاهش وزن نمی‌شوند، که این عدم تسریع تخلیه معدی و کاهش وزن بدان دلیل است که غلظت GLP-1 بعد غذا در مقایسه با آگونیست GLP-1 کمتر است (جدول ۱). مهارکننده‌های DPP-4 سطوح اینکرتین را به سطح طبیعی و یا کمی بیشتر از طبیعی افزایش می‌دهند. مزیت مهارکننده‌های DPP-4 مصرف خوراکی آن‌ها است، در مقابل آگونیست‌های

جدول ۱ - مقایسه روش‌های اینکرتین درمانی

Exenatide	Sitagliptin
مقلد اینکرتین	تقویت کننده اینکرتین
تهوع بیشتر (۴۴ درصد)	تهوع کمتر
کند کننده‌ی حرکات لوله گوارشی	اثرات گوارشی کمتر
کاهش وزن	وزن طبیعی
در بیمارانی که کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه داشته باشند، توصیه نمی‌شود	مقدار مصرف وابسته به عملکرد فعالیت کلیوی
کاهش ۸ - ۱ درصد HbA <sub>1c</sub>	کاهش ۰/۸۵ - ۰/۶ درصد HbA <sub>1c</sub>
مقدار مصرف مصرفی دوبار در روز	مقدار مصرف مصرفی یکبار در روز
تزریقی	قرص

HbA<sub>1c</sub>: هموگلوبین گلیکوزیله شده



درمانی استفاده می‌کردند در مقابل ۳/۳ درصد از بیماران دریافت‌کننده دارونما، گزارش شده است. زمانی که Sitagliptin به همراه Pioglitazone، با Pioglitazone - دارونما مقایسه شده است شایع‌ترین عوارض جانبی شامل عفونت دستگاه تنفسی (به ترتیب ۶/۳ درصد در مقابل ۴/۳ درصد) و سردرد (به ترتیب ۵/۱ درصد در مقابل ۳/۹ درصد) بوده است. مکانیسم بروز نازوفارنژیت ناشناخته است، ولی شدت، دوام و سرعت عود آن

گیرنده‌ی GLP-1 که تزریقی به کار می‌روند (شکل‌های ۳ و ۴).

### ■ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو عبارتند از: عفونت فوقانی دستگاه تنفسی، نازوفارنژیت و سردرد.

نازوفارنژیت در ۵/۲ درصد از بیمارانی که Sitagliptin ۱۰۰ میلی‌گرم را به‌عنوان تک

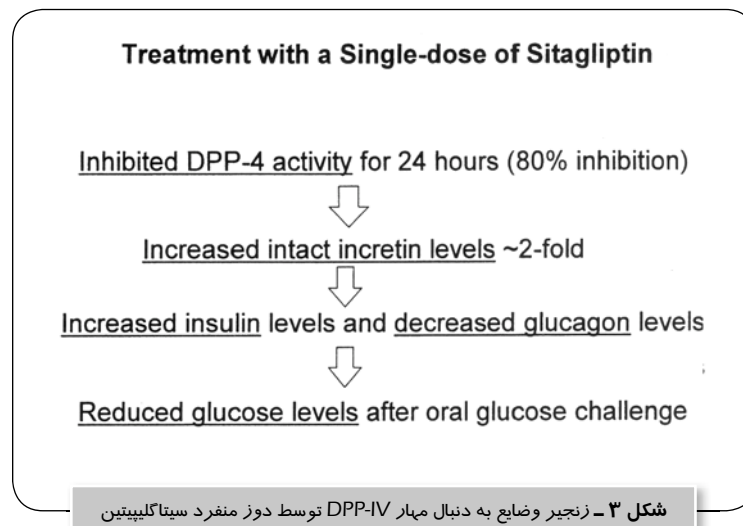
بر سیستم ایمنی، باید در جهت گزارش‌های مربوط به نازوفارنژیت، عفونت دستگاه ادراری و افزایش خفیف گلوبول‌های سفید خون انجام گیرد. در کل بروز هیپوگلیسمی و عوارض گوارشی در بیمارانی که Sitagliptin ۱۰۰ میلی‌گرم را استفاده کرده‌اند مشابه دارونما بوده است.

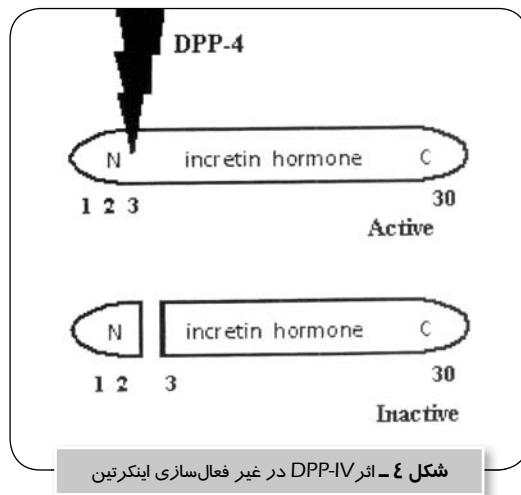
### ■ تداخلات دارویی

Sitagliptin سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 را مهار و یا فعال نمی‌کند ولی سوبسترای Sitagliptin - P - گلیکوپروتئین محسوب می‌شود. Sitagliptin ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۰ روز، سطح زیر نمودار (AUC) و حداکثر غلظت سرمی Digoxin را به ترتیب ۱۱ و ۱۸ درصد افزایش داده است. بیماران مصرف‌کننده Digoxin به همراه شروع درمان با Sitagliptin باید تحت پایش قرار گیرند.

مشابه گروه دارونما بوده و این روند سبب توقف آزمایش‌های بالینی نشده است.

آنزیم DPP-4 در سایر بافت‌ها نیز یافت می‌شود از جمله کبد، کلیه‌ها، پانکراس و لنفوسیت‌ها. آزمایشات اولیه بیان کرده‌اند که در محیط غیر زنده (in vitro) DPP-4 ممکن است به دلیل مهار فعالیت T-Cells، سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار دهد. بعدها مشخص شد که غلظت‌های بالاتری از DPP-4 برای ایجاد اثر مشابه در شرایط in vitro ضروری است. مطالعات نشان داده است که Sitagliptin مهارکننده انتخابی و قوی برای آنزیم DPP-4 می‌باشد. انتخابی بودن دارو مهم است، زیرا مهار دو آنزیم DPP-8 و DPP-9 که هم خانواده‌ی DPP-4 می‌باشند، سبب مسمومیت‌های جدی و وخیم و همچنین تخریب عملکرد T-Cells می‌شود. آزمایش‌های دراز مدت از نظر اثر این دارو





مصرف مهارکننده‌های DPP-4 را در مراحل ابتدایی بیماری توجیه می‌کند. تا به امروز، مطالعات اندکی در جهت مقایسه مستقیم مهارکننده‌های DPP-4 با سایر داروهای کاهنده قندخون انجام شده است. در این روند، مطالعه‌ای در ۱۱۷۲ بیماری که از مصرف به تنهایی متفورمین بهره‌ای نبردند، به مقایسه‌ی Sitagliptin با glipizide، پرداخته شده است. بعد از ۵۲ هفته از شروع درمان، تغییر هموگلوبین گلیکوزیله شده، (HbA1C) از سطوح پایه برای هر دو گروه ۰/۶۷- درصد بوده است. هیپوگلیسمی و افزایش وزن (+۱/۱kg) در گروه glipizide دیده شده است. در حالی که گروه Sitagliptin کاهش وزن (-۱/۵kg) داشته‌اند. Sitagliptin توانایی کمتری نسبت به Metformin در کاهش سطوح HbA1C دارد. با این وجود، تایید اخیر FDA، برای Sitagliptin/Metformin (Janumet®) می‌تواند Sitagliptin را انتخاب مناسب‌تری برای خط اول

#### ■ مقدار مصرفی

مقدار مصرفی معمول Sitagliptin، ۱۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز است که با و یا بدون غذا مصرف می‌شود. بخش اعظم (۷۹ درصد) Sitagliptin به شکل تغییر نیافته از طریق ادرار دفع می‌شود. برای بیمارانی که بیماری کلیوی متوسط شدید و پیشرفته دارند، تنظیم مقدار ضروری است. Sitagliptin به صورت قرص‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی در دسترس است. برای تنظیم مقدار مصرفی در نارسایی‌های کلیوی روش‌های مختلفی در دسترس است ولی از تیتراسیون مقدار مصرفی نباید استفاده کرد.

#### ■ جایگاه درمانی

در دیابت نوع دوم، تحلیل پیشرونده‌ای از حجم و عملکرد سلول‌های بتا مشاهده می‌شود. GLP-1 سطوح اندروژن انسولین را افزایش می‌دهد که

وزن جلوگیری کنند یا خیر؟ مهارکننده‌های DPP-4 می‌توانند گزینه‌ی درمانی مناسبی برای افرادی باشند که مصرف متفورمین در آن‌ها به دلیل نارسایی کلیوی و یا عوارض گوارشی غیر قابل تحمل و منع مصرف است. بزرگترین عدم برتری Sitagliptin قیمت بالای آن است، زیرا Sitagliptin در حدود ۳ برابر گران‌تر از Metformin و حدود ۱۰ برابر گران‌تر از سولفونیل اوره‌ها می‌باشد. اثرات طولانی مدت GLP-1 در مطالعات حیوانی، بیانگر افزایش توده سلول‌های بتا و کارایی این سلول‌ها است. آیا این داروها که سطوح GLP-1 را افزایش می‌دهند، قادر به تغییر طول دوره‌ی بیماری دیابت نوع دوم در انسان هستند؟ برخی از مطالعات بالینی، بهبود روندهای مرتبط با عملکرد سلول‌های آلفا و بتا را در بیماران مصرف‌کننده‌ی DPP-4 نشان داده‌اند. این روندها عبارتند از: سرکوب گلوکاگون، پارامترهای ترشح انسولین، میزان حساسیت سلول‌های بتا و نسبت پروانسولین-انسولین. با این وجود، مطالعات طولانی مدت جهت تایید این یافته‌ها و توجیه پیشرفت بیماری، مورد نیاز هستند. مکانیسم اثر مهارکننده‌های DPP-4 بر تعداد سئولات می‌افزایند: آیا این داروها در بیمارانی که به مدت ۱۰ الی ۱۵ سال مبتلا به دیابت هستند و یا افرادی که هیچ فعالیت سلول بتایی در آن‌ها دیده نمی‌شود، می‌توانند موثر باشند؟ در آزمایشات بالینی، Sitagliptin معمولاً به‌عنوان درمان کمکی، به منظور تاخیر در شروع انسولین درمانی به کار می‌رود. کاهش در سطح گلوکز ناشتا و سطوح بعد غذا چندان قابل اهمیت نیستند. تا به امروز مطالعاتی که نشان‌دهنده ارزیابی در بیمارانی که به مدت‌های طولانی به بیماری دیابت مبتلا هستند در دسترس نیست. انجام مطالعات طولانی مدت و

درمان قرار دهد. مصرف همزمان Sitagliptin و Metformin در بیمارانی است که به مصرف تنهایی هر کدام از این داروها پاسخ نداده‌اند و نیز بیمارانی که سابقاً از هر دو دارو استفاده کرده‌اند. این تایید براساس آزمون بالینی دو سو کور تصادفی مشتمل بر ۷۰۱ بیمار درمان نشده با متفورمین به تنهایی، بوده است. میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت ۶/۲ سال بوده و بیماران حداقل روزی ۱۵۰۰mg متفورمین در یافت می‌کردند و سطح میانگین HbA1C در آن‌ها ۸ درصد بوده است. افزودن Sitagliptin سبب ۷ درصد کاهش در سطح HbA1C شده است. گلوکز پلاسمایی ناشتا در حدود ۱۶/۲mg/DI در مقایسه با ۹/۰mg/DI گروه دارونما، کاهش یافته است. با مصرف همزمان دو دارو سطوح گلوکز دو ساعت بعد غذا ۶۱/۳mg/DI کاهش داشته است در حالی که این آزمون با دارونما ۱۰/۸mg/DI بوده است. نکته مهم این‌که اغلب بیماران دریافت‌کننده همزمان دو دارو، کاهش ۷ درصد در سطوح HbA1C در طی ۲۴ هفته مطالعه، در مقایسه با دارونما داشته‌اند. مصرف Sitagliptin به همراه Metformin ترکیب درمانی مناسبی است، زیرا متفورمین به دلیل نداشتن عوارض افزایش وزن و هیپوگلیسمی، معمولاً خط اول درمان می‌باشد. اغلب بیماران برای کنترل دیابت به بیش از یک دارو احتیاج خواهند داشت. بسیاری از داروهای در دسترس کاهنده قندخون، با افزایش وزن مرتبط هستند (به‌طور مثال، سولفونیل اوره‌ها تیازولیدین دیون‌ها و انسولین). مزیت مهارکننده‌های DPP-4 این است که هیچ افزایش وزنی ندارند. هنوز مشخص نشده است که آیا مهارکننده‌های DPP-4 در طولانی مدت نیز می‌توانند از افزایش

اطلاعات پس از فروش می‌تواند در پاسخ‌گویی به این سؤال کمک کننده باشد.

### ■ اهداف HbA1C

مطالعه آینده‌نگر دیابت در انگلستان بیان کرده است که به ازای هر یک درصد کاهش HbA1C ۳۵ درصد کاهش در اختلالات و مشکلات بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را داریم. برای بیماران دیابت نوع ۱، مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که اختلالاتی از قبیل: رتینوپاتی، نفریوپاتی و نوروپاتی می‌توانند با انسولین درمانی مداوم به تأخیر انداخته شده و یا کاملاً پیشگیری شود. این آزمایشات بالینی گسترده و کنترل شده اساس توصیه‌هایی است که برای پیشگیری از اختلالات طولانی مدت، بیان می‌شود. تحقیقات بیشتر مبین آن است که برای کاهش اختلالات، کنترل گلوکز دقیق‌تری مورد نیاز است. علیرغم تلاش‌های ما درمان دیابت همچنان به صورت نامطلوب باقی مانده است. داده‌های نمونه‌های مرکز بین‌المللی سلامت و آزمون تغذیه در فاصله سال‌های ۲۰۰۲ - ۲۰۰۱، نشان داده است که تنها نیمی از بیماران دیابتی (۴۹/۸ درصد) ۱۸ سال و یا بالاتر به سطح مطلوب HbA1C ۷ درصدی می‌رسند. هر دو گلوکز ناشتا و بعد از غذا با HbA1C مرتبط است. در بیمارانی که دارای گلوکز ناشتای نزدیک به نرمال هستند ولی توانایی رسیدن به HbA1C کمتر از ۷ درصد را ندارند، گلوکز بعد از غذا باید مورد هدف باشد. هیپرگلیسمی ناشتا زمانی رخ می‌دهد که سطح HbA1C به بیش از ۸/۴ درصد افزایش می‌یابد. آزمایشات بالینی برای Sitagliptin مبین کاهش چشمگیر گلوکز بعد از غذا

(۶۲ - ۴۹ mg/DI) در مقایسه با گلوکز ناشتا هستند. ADA<sup>۲</sup> همچنان بر HbA1C کمتر از ۷ درصد تأکید داشته است ولی در سال ۲۰۰۶ بیان شد که میزان HbA1C باید تا حد ممکن نزدیک به طبیعی بوده (کمتر از ۶ درصد) و بدون وجود هیپوگلیسمی معنی‌دار باشد. از طرف دیگر انجمن اندوکرینولوژیست‌های بالینی آمریکا (AAACE) HbA1C کمتر از ۶/۵ درصد را توصیه می‌کنند. هر دوی انجمن‌های ADA و AAACE توافق نظر دارند که اهداف HbA1C باید بر اساس هر بیمار جداگانه تعیین شود ولی علیرغم انتخاب‌های درمانی موجود، کنترل گلیسمی خوب همیشه قابل دستیابی نیست.

### ■ محدودیت‌ها

علیرغم در دسترس بودن داروهای قدیمی و جدید برای درمان دیابت، کنترل قندخون در بیماران دیابت نوع ۲ همچنان ضعیف است. علل زیادی را می‌توان برای این مشکل برشمرد. از جمله: مقاومت بیمار و یا پزشک و یا هر دو برای تشدید رژیم‌های درمانی، مشکلات اقتصادی و پیچیدگی رژیم‌های دارویی.

در بسیاری از موارد، دارو درمانی در زمان تشخیص به این امید به تأخیر انداخته می‌شود که رژیم و ورزش درمانی می‌تواند موثر باشد. پایش‌های غیر مداوم HbA1C دلیل شناخته شده دیگری برای موثر نبودن رژیم‌های درمانی بوده است. اطلاعات نشان داده‌اند که بیماران به‌طور میانگین آزمون HbA1C را به طور سالانه انجام می‌دهند. ADA توصیه می‌کند که پایش سطح HbA1C سالانه دو بار برای بیمارانی که پاسخ



درمانی مطلوبی داشته‌اند و چهار بار برای بیماری که به سطح مطلوبی از درمان نرسیده‌اند، انجام گیرد. اطلاعات نشان داده‌اند که بیش از ۵۰ درصد بیماری که تک درمانی را شروع کرده‌اند بعد از ۳ سال، برای کنترل دیابت خود به افزودن داروی دوم احتیاج پیدا خواهند کرد. همچنین از بررسی‌های مختلف استنتاج شده است که حفظ سطح HbA1C کمتر از ۷ درصد بسیار هزینه بر و مشکل است. استفاده از چند دارو به‌طور همزمان و یا توانایی پرداخت مالی ممکن است برای بسیاری از بیماران مشکل باشد. سایر دلایل مرتبط با کنترل ضعیف قندخون عبارتند از: عدم اطلاع پزشک از مسیرهای هدایت‌کننده درمان دیابت و یا عدم پیگیری آن‌ها.

### ■ تالاش‌های آتی

تالاش برای دستیابی به درمان‌های جدید دیابت، متمرکز بر تقویت اثرات مثبت GLP-1 می‌باشد. در فوریه ۲۰۰۷، Novartis از FDA برای Vildagliptin (Galvus)، مهارکننده‌ی دیگر DPP-4، تاییدیه گرفته است. یک تحقیق مورد توجه، به Vildagliptin در بیماران دیابت نوع ۲ که انسولین استفاده می‌کنند، پرداخته است. یافته‌ها حاکی از آن است که این بیماران می‌توانستند از دزهای انسولین کمتری استفاده کنند و دفعات هیپوگلیسمی کمتری داشتند. عوارض جانبی Vildagliptin مشابه Sitagliptin است. علاوه بر این، میزان هیپوگلیسمی در بیماران که Vildagliptin استفاده کرده‌اند، مشابه بیماران بوده که از دارونما استفاده کرده بودند. همچنین نیازی به تنظیم مقدار مصرف این دارو در نارسایی کلیوی

نمی‌باشد. تا به امروز، مطالعات حاکی از اثرات متغیر بر میزان کلسترول می‌باشد. در یک تحقیق، افزایش خفیفی در کلسترول تام دیده شده و مطالعه‌ی دیگر نشان دهنده‌ی کاهش HDL کلسترول بوده است. دو مهارکننده‌ی دیگر DPP-4 و Saxagliptin و Denagliptin در حال گذراندن مراحل مختلف جهت عرضه هستند. در حال حاضر، مطالعات بالینی بر روی اثرات یک شکل دارویی آهسته رهش از exenatide در حال انجام است. داده‌های ابتدایی نشان دهنده کاهش بیشتر در گلوکز ناشتا و HbA1C با تزریق یک‌بار در هفته هستند. اخیراً یک مشتق آهسته رهش صناعی از GLP-1 و Liraglutide در دست تهیه می‌باشد. Liraglutide بیشتر از exenatide شبیه به LP-1 انسانی بوده و یک‌بار در روز تزریق می‌شود. معایب این دارو در مقایسه با Sitagliptin شامل تزریقی بودن و عوارض گوارشی است.

متداول‌ترین عوارض آن تهوع و اسهال می‌باشد. Liraglutide ترشح انسولین را افزایش داده و ترشح بعد از غذای گلوکاگون را مهار می‌کند و در نهایت وزن و HbA1C را هم کاهش می‌دهد.

#### زیرنویس‌ها

1. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
2. American Diabetes Association

#### منابع

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabet Care 2007;30:s4-s41.
2. Meade LT. DPP-4 inhibitors and the of quest for HbA1C control. US Pharm 2007;32:24-32.
3. Mogensen CE. Pharmacotherapy of Diabestes: New Developments: springer; 2007.