

Interakcje nowych leków przeciwcukrzycowych *Interactions of new antidiabetic drugs*

Miłosz Miedziaszczyk¹, Patrycja Ciabach¹, Dominika Błaszczuk¹, Edyta Szalek²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cukrzyca była 7. główną przyczyną zgonów w 2016 roku według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO), a liczba osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 w ostatnich latach niestety stale wzrasta. Konieczność prowadzenia wieloletniej terapii przeciwcukrzycowej wymusza poszukiwanie nowych, bezpieczniejszych leków. W ostatniej dekadzie na rynek farmaceutyczny wprowadzono trzy nowe klasy leków obniżających poziom glukozy o korzystniejszym profilu działań niepożądanych: agonistów glukagonopodobnego peptydu typu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*; *GLP-1 receptor agonists*), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*; *DPP-4 inhibitors*) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (ang. *sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors*; *SGLT-2 inhibitors*). W niniejszej pracy przedstawiono przegląd istotnych klinicznie interakcji wymienionych leków przeciwcukrzycowych. Warto podkreślić, że agoniści GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz inhibitory SGLT-2 charakteryzują się niskim potencjałem interakcyjnym, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych w przypadku koniecznej politerapii. W przypadku leków, które podlegają metabolizmowi (np. linagliptyna) należy ostrożnie stosować je z induktorami i inhibitorami enzymatycznymi (np. ryfamicyną, ketokonazolem, rytonawirem). Potencjalnym źródłem interakcji może być także hamujący wpływ leków przeciwcukrzycowych (np. kanagliflozyny) na aktywność glikoproteiny P (P-gp) lub inne transportery lekowe. Interakcje agonistów GLP-1 (np. egzenuatyd, liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd) wynikają głównie ze spowolnienia opróżnienia żołądka. (*Farm Współ 2019; 12: 185-193*)

Słowa kluczowe: interakcje lekowe, gliptyny, gliflozyny, agoniści GLP-1

Abstract

Diabetes was the 7th cause of death in 2016 according to the World Health Organization (WHO), and the number of people diagnosed with type 2 diabetes has been growing in recent years. The need for long-term antidiabetic therapy forces the search for new, safer drugs. In the last decade, three new classes of glucose lowering drugs have been introduced to the pharmaceutical market: glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors), and sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors). This article presents a review of clinically relevant interactions of these antidiabetic drugs. It is worth noting that GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors have low interactive potential, which minimizes the risk of adverse effects in the case of necessary polytherapy. For drugs that are metabolized (e.g. linagliptin) they should be carefully used with inducers and enzyme inhibitors (e.g. rifampicin, ketoconazole, ritonavir). A potential source of interaction may also be the inhibitory effect of antidiabetic drugs (e.g., canagliflozin) on P-glycoprotein (P-gp) activity or other drug transporters. Interactions of GLP-1 agonists (e.g. exenatide, liraglutide) are mainly due to a delay in gastric emptying. (*Farm Współ 2019; 12: 185-193*)

Key words: drug interaction, gliptins, gliflozins, GLP-1 agonists

Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) cukrzyca była

7 główną przyczyną zgonów w 2016 roku. To choroba przewlekła, której przyczyną jest zaburzenie lub brak wydzielania insuliny przez trzustkę (typ 1) lub opor-

ność na wytwarzaną insulinę (typ 2). Istnieją też inne odmiany cukrzycy, jak cukrzyca ciążowa LADA (ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*), cukrzyca indukowana mukowiscydozą (ang. *Cystic Fibrosis Related Diabetes*; CFRD) oraz inne [1].

Cukrzycę w 2014 roku rozpoznano u 8,5% osób powyżej 18 roku życia, a w 2016 roku była przyczyną 1 600 000 zgonów. Żle leczona cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty, niewydolności nerek, zawału serca, udaru mózgu oraz amputacji kończyn dolnych. Zdrowa dieta, regularna aktywność fizyczna, utrzymywanie prawidłowej masy ciała, unikanie palenia tytoniu zapobiega lub opóźnia występowanie cukrzycy typu 2. W ostatniej dekadzie na rynek farmaceutyczny wprowadzono trzy nowe klasy leków obniżających poziom glukozy: agonistów glukagonopodobnego peptydu typu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*; *GLP-1 receptor agonists*), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*; *DPP-4 inhibitors*) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (ang. *sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors*; *SGLT2 inhibitors*). W artykule przedstawiono interakcje wyżej wymienionych grup leków [2,3].

Gliptyny

Gliptyny należą do leków inkretynowych, które hamują aktywność enzymu dipeptydylopeptydazy-4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4*; DPP-4) odpowiedzialnego za rozkład glukagonopodobnego peptydu typu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*; GLP-1). Na skutek inhibicji zwiększa się stężenie i efekt działania endogennego GLP-1, który stymuluje zależne od glukozy uwalnianie insuliny z trzustki oraz hamuje uwalnianie glukagonu. W oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 roku, gliptyny można stosować w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy bądź przeciwwskazań do jej stosowania, ale także na kolejnych etapach leczenia w terapii skojarzonej nieinsulinowej, insulinoterapii prostej oraz złożonej. Zastosowanie inhibitorów DPP-4 powinno być szczególnie rozważane, gdy u pacjenta występuje duże ryzyko hipoglikemii. Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest 5 substancji z tej grupy tj.: wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna oraz alogliptyna [1,4-6].

Linagliptyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość pacjentów. Jest słabym, kompetycyjnym inhibitorem izoenzymu 3A4 cytochromu P450

(CYP3A4) oraz substratem P-glikoproteiny (ang. *P-glycoprotein*; P-gp), dlatego tylko w minimalnym stopniu może przyczyniać się do interakcji z lekami, będącymi substratami dla CYP3A4 oraz P-gp [7]. W badaniu Bae i wsp. u pacjentów wykazano wzrost stężenia cyklosporyny zaledwie o 7,4% podczas równoczesnego przyjmowania linagliptyny (Tabela I). Badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych wskazują jednak, że jednoczesne przyjmowanie silnego induktora CYP450, jakim jest ryfampicyna, ze standardową dawką linagliptyny (5 mg) spowodowało zmniejszenie C_{max} oraz AUC inhibitora DPP-4 odpowiednio o 39,6 i 43,8% oraz zmniejszenie inhibicji DPP-4 o około 30%. Wynik tego badania sugeruje ostrożność podczas długotrwałego stosowania silnych induktorów CYP450 i Pgp w połączeniu z linagliptyną, ponieważ może to znacząco zmienić skuteczność leku przeciwcukrzycowego [8]. Przeciwna sytuacja, a mianowicie 4-5-krotny wzrost stężenia frakcji wolnej linagliptyny oraz 2-3-krotny wzrost C_{max} i AUC linagliptyny może mieć miejsce przy równoczesnym podaniu inhibitora P-gp i CYP3A4, jakim jest m.in. rytonawir. Interakcji tej nie uznano jednak za istotną klinicznie [9]. Bae i wsp. przeprowadzili natomiast badanie pilotażowe u chorujących na cukrzycę po przeszczepie nerki, mające na celu porównanie efektu obniżania poziomu glukozy przez wybrane leki z grupy inhibitorów DPP-4, tj. wildagliptynę, sitagliptynę i linagliptynę oraz ocenili ich wpływ na stężenie cyklosporyny we krwi. Cyklosporyna jest substratem P-gp i jest lekiem metabolizowanym głównie w wątrobie za pośrednictwem CYP3A4. W związku z tym wszystkie czynniki indukujące bądź hamujące ten izoenzym, w tym inhibitory DPP-4, mogą powodować zmiany stężenia cyklosporyny. Do badania zakwalifikowano 65 pacjentów, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą, składającą się z cyklosporyny, kortykosteroidu oraz mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny. Dodatkowo leczenie cukrzycy opierało się na podawaniu inhibitora DPP-4 – sitagliptyny, wildagliptyny lub linagliptyny. Efekt obniżania poziomu glukozy przez inhibitory DPP-4 porównywano ze zmianami stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) po 3 miesiącach leczenia, a zmiany C_{min} cyklosporyny oceniano po 2 miesiącach leczenia każdym z inhibitorów DPP-4. Największą redukcję HbA1c obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących linagliptynę w porównaniu do pozostałych dwóch inhibitorów DPP-4. Mimo braku różnic w dawkach wyjściowych cyklosporyny,

jej minimalne stężenia były istotnie większe w grupie leczonej sitagliptyną w porównaniu do wildagliptyny, natomiast u pacjentów leczonych linagliptyną zmiany w poziomie cyklosporyny były minimalne. Zmiany stężenia cyklosporyny, leku o wąskim zakresie terapeutycznym, mogą spowodować poważne działania niepożądane takie jak odrzucenie przeszczepu, neurotoksyczność, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność i nadciśnienie. Badanie wykazało, że linagliptyna najskuteczniej obniża poziom glukozy i ma najmniejszy wpływ na wartość stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki chorujących na cukrzycę [8].

Patel i wsp. przeprowadzili eksperyment, w którym podawano zdrowym osobom 10 lub 100 mg saksagliptyny oraz 200 mg ketokonazolu dwa razy dziennie. Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim przy udziale CYP3A4 oraz CYP3A5, w wyniku czego powstaje jej główny metabolit 5-hydroksysaksagliptyna. Badacze potwierdzili interakcję pomiędzy silnym inhibitorem CYP3A4 – ketokonazolem, a saksagliptyną. Podczas badania zaobserwowano podwyższenie wartości C_{max} i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ saksagliptyny odpowiednio o 62 i 145%. W związku z otrzymanymi wynikami proponuje się podanie najmniejszej dawki saksagliptyny tj. 2,5 mg, gdy jest ona podawana z tak silnym inhibitorem CYP3A4, jak ketokonazol [10]. Upreti VV i wsp. zaprojektowali badanie, które miało na celu potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny równocześnie z induktorem CYP3A4, jakim jest ryfampicyna. Do przeprowadzenia tego eksperymentu przyczynił się fakt, że wcześniejsze badania dotyczące jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4/5 – ketokonazolu lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4/5 – diltiazemu z saksagliptyną u zdrowych osób powodowało podwyższenie wartości C_{max} i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ saksagliptyny przy równoczesnym obniżeniu tych wartości dla jej głównego metabolitu. Działanie ryfampicyny, nie ogranicza się jedynie do indukcji CYP3A4. Lek ten wpływa również na indukcję niektórych transporterów leków jak P-gp, MRP2 (białko oporności wielolekowej, ang. *multidrug resistance related protein*). Pacjenci (n = 14) otrzymali w pierwszym dniu jednorazowo doustną dawkę saksagliptyny (5 mg), natomiast w dniach 2-6 przyjmowali *p.o.* ryfampicynę (600 mg). W siódmym dniu eksperymentu prowadzono analizę stężeń saksagliptyny. W wyniku jednoczesnego podania tych leków zmniejszyło się C_{max} i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ saksagliptyny odpowiednio o 53 i 76% w porównaniu do monoterapii

inhibitorem DPP-4, ale badanie dowiodło też, że równoczesne podawanie saksagliptyny i rifampicyny jest bezpieczne i dobrze tolerowane [11].

Rhee i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie u 36 zdrowych mężczyzn w celu wykrycia potencjalnych interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy inhibitorami DPP-4 a metforminą. Zastosowano 6 schematów leczenia, w których opracowano losową kolejność podania następujących terapii: 5 mg evogliptyny (EVO) *p.o.*, 1 mg metforminy (MET) *p.o.* oraz równoczesne podanie 5 mg evogliptyny i 1mg metforminy *p.o.* W przeprowadzonym badaniu każdy 7-dniowy okres leczenia był rozdzielony odstępem 7 dni lub więcej. Wyniki badania wskazały na podobną efektywność hamowania DPP-4 przez EVO+MET i EVO, ale kombinacja EVO+MET w porównaniu do EVO lub MET w większym stopniu podwyższała aktywność GLP-1 oraz obniżała poziom glukozy. Wyniki badania wskazują na brak istotnych różnic w profilach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych po równoczesnym podaniu metforminy z evogliptyną w porównaniu do podania tych leków samodzielnie. Stosowanie kombinacji metforminy z evogliptyną nie powoduje istotnych klinicznie interakcji, a wykazuje działanie korzystne na efekt terapeutyczny w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus*; T2DM) [12].

Leki roślinne są stosowane często jako uzupełnienie terapii w przebiegu chorób przewlekłych lub alternatywa leczenia. Leki te bywają jednak źródłem interakcji. Wyciąg z kory korzenia morwy białej zawiera liczne składniki aktywne takie jak flawonoidy, alkaloidy, steroidy i kumaryny, wykazujące m.in. działanie hipoglikemiczne, hipolipemiczne, przeciwnadciśnieniowe, przeciwutleniające. Dzięki tak zróżnicowanym właściwościom, wyciąg ten może być stosowany z różnymi lekami przy terapii licznych schorzeń, w tym cukrzycy. W celu oszacowania potencjalnych interakcji pomiędzy DW1029M (roślinny wyciąg z kory korzenia *Morus alba* – Morwa biała i *Puerariae radix* – Opornik łatkowaty), a metforminą, losartanem oraz linagliptyną Seol i wsp. przeprowadzili trzy randomizowane badania. W grupie pacjentów otrzymujących linagliptynę znalazło się 12 osób, którym podawano 5 mg inhibitora DPP-4 samodzielnie do dnia 6 lub w połączeniu z 600 mg (300 mg/12 h) DW1029 od dnia 1 do 6 i pojedynczą poranną dawką dnia 7. Uzyskane wyniki świadczyły o braku istotnego

wpływu analizowanych wyciągów roślinnych na farmakokinetykę linagliptyny [13].

Agoniści GLP-1

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 to leki, które przypominają strukturę i funkcję endogennej inkretyny GLP-1, ale ponieważ nie są dezaktywowane przez DPP-4, ich biologiczny okres półtrwania jest istotnie dłuższy. Do leków z tej grupy należą m.in.: egzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd, które zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki beta, zmniejszają wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, zmniejszają produkcję glukozy przez wątrobę, odwracają niewydolność inkretynową, a także zmniejszają apetyt i indukują utratę masy ciała [14].

Interakcje lekowe dotyczące stosowania egzenatydu, liraglutynu, semaglutynu i dulaglutynu wynikają głównie z hamowania opróżniania żołądka przez te leki [15]. Blase E i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące wpływu egzenatydu na farmakokinetykę paracetamolu. 40 osób podzielono na grupy otrzymujące egzenatyd *s.c.* (10 µg) + paracetamol *p.o.* (1000 mg) w następujący sposób:

- podanie paracetamolu 1h przed iniekcją egzenatydu,
- równoczesne podanie obu leków,
- podanie paracetamolu 1, 2 oraz 4 h po iniekcji egzenatydu – *placebo s.c.* + paracetamol *p.o.* (1000 mg) podane razem w tym samym czasie.

Pole pod krzywą stężenia paracetamolu w przedziale czasowym 0-12 h (AUC_{0-12h}) zmalało odpowiednio w grupach: -1 h, 0 h, 1 h, 2 h, 4 h o 11, 21, 23, 24, 14%. Stężenie maksymalne paracetamolu (C_{max}) zmalało kolejno w grupach: -1 h, 0 h, 1 h, 2 h, 4 h o 4, 37, 56, 54, 41%. Leczenie egzenatydem podczas jednoczesnego przyjmowania paracetamolu lub przed jego przyjęciem w małym stopniu spowalniało wchłanianie paracetamolu. $T_{0,5}$ paracetamolu wzrosło kolejno w grupach: 0 h, 1 h, 2 h, 4 h o 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h oraz 1,6 h [16]. W badaniu stwierdzono, że nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu przy łącznym stosowaniu z egzenatydem [17].

Egzenatyd miał natomiast istotny wpływ na farmakokinetykę lowastatyny. W badaniu Kothare i wsp. podali 21 zdrowym osobom 40 mg lowastatyny *p.o.* po śniadaniu w dniach 1 i 4 oraz 10 µg egzenatydu *s.c.* przed śniadaniem i kolacją w dniach 2-4 [18]. Należy zwrócić uwagę, że lowastatyna ze względu na skuteczność powinna być stosowana w godzinach wieczornych [19].

Parametry farmakokinetyczne lowastatyny porównano między dniem 1, a dniem 4. Lek przeciwcukrzycowy zmniejszył pole pod krzywą stężenia od czasu ($AUC_{0-\infty}$) i maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) odpowiednio o 40 i 28%, a także wydłużył czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku (t_{max}) o 4 godziny. Aby ocenić wpływ interakcji farmakokinetycznej na efekt farmakodynamiczny lowastatyny, autorzy retrospektywnie ocenili 348 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy zostali zrandomizowani w badaniu III fazy, kontrolowanym *placebo*. Przez 30 tygodni pacjenci otrzymywali 10 µg egzenatydu/*placebo s.c.* 2 razy dziennie oraz 40 mg lowastatyny jednorazowo/24 h. Wyniki profilu lipidowego nie różniły się istotnie w obu grupach badanych. Pomimo obserwowanych zmian w biodostępności lowastatyny w badaniu interakcji farmakokinetycznej, egzenatyd nie wpływał negatywnie na długoterminowe profile lipidowe pacjentów z równoległą terapią lowastatyną [18].

W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu z użyciem *placebo* celem było określenie wpływu liraglutynu na szybkość i stopień wchłaniania żołądkowo-jelitowego jednocześnie przyjmowanych doustnych leków z 3 klas systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System*; BCS). Pacjentom podawano kolejno: atorwastatynę 40 mg lub gryzeofulwinę 500 mg (II klasa BCS), lizynopryl 20 mg (III klasa BCS), digoksynę 1 mg (IV klasa BCS) wraz z 1,8 mg ekstenatydu lub *placebo*. C_{max} dla badanych leków był procentowo mniejszy w grupie otrzymującej liraglutyd w porównaniu z *placebo* (atorwastatyna ↓38%, lizynopryl ↓27%, digoksyna ↓31%). Autorzy mimo zmian wartości C_{max} konkludują, że w/w interakcje lekowe nie mają znaczenia klinicznego [15].

Semaglutyd oraz dulaglutyd nie wykazują istotnych klinicznie interakcji z takimi środkami leczniczymi jak: paracetamol, doustne środki antykoncepcyjne, atorwastatyna, digoksyna, metformina czy warfaryna [20,21].

Gliflozyny

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 to dość nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mechanizm działania polega na wydalaniu glukozy z moczem, poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach, głównie za pośrednictwem SGLT2. Na skutek tego dochodzi do obniżenia poziomu glukozy we krwi. Leki te działają niezależnie

od insuliny. Poza obniżaniem stężenia glukozy, inhibitory SGLT2 wykazują dodatkowe korzystne działania na organizm, takie jak utrata masy ciała oraz obniżenie ciśnienia krwi, a także działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy [22]. Leki z tej grupy nie zwiększają ryzyka hipoglikemii, nawet wtedy, gdy są stosowane razem z insuliną, jednakże może być konieczne obniżenie dawki pochodnych sulfonylomocznika. Do inhibitorów SGLT2 należą m.in.: dapagliflozyna, kanagliflozyna, ipragliflozyna i empagliflozyna [23].

Kanagliflozyna szybko się wchłania po podaniu doustnym. Ulega glukuronidacji do dwóch nieaktywnych metabolitów M7 i M5 z udziałem UDP-glukuronylotransferazy 1A9 (ang. *UDP-glucuronosyltransferase family 1 member A9*; UGT1A9) i UDP-glukuronylotransferazy 2B4 (ang. *UDP-glucuronosyltransferase family 2 member B4*; UGT2B4). W niewielkim stopniu jest metabolizowana przez CYP3A4 [22]. Wpływ ryfampicyny, cyklosporyny A i probenecydu na profil farmakokinetyczny kanagliflozyny został zbadany przez Devineni i wsp. u zdrowych ochotników. Przeprowadzono trzy niezależne badania jednośrodkowe, w których zastosowano nielosowy model statystyczny. Uczestnicy otrzymali w badaniu 1: 300 mg kanagliflozyny (1 dzień i 10), 600 mg ryfampicyny (dni 4-12), w badaniu 2: 300 mg kanagliflozyny (dni 1-17), 500 mg probenecydu dwa razy na dobę (dni 15-17), natomiast w badaniu numer 3: 300 mg kanagliflozyny (dni 1-8), 400 mg cyklosporyny A (dzień 8). Farmakokinetykę oceniano w określonych odstępach czasu w dniach 1 i 10 (badanie 1); w dniach 14 i 17 (badanie 2) oraz w dniach 2-8 (badanie 3). Jednoczesne podawanie ryfampicyny i kanagliflozyny spowodowało zmniejszenie C_{max} kanagliflozyny o 28% oraz zmniejszenie $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ o 51% w porównaniu z podawaniem samej kanagliflozyny. Probenecyd zwiększał C_{max} kanagliflozyny o 13%, natomiast AUC o 21%. Podawanie kanagliflozyny w połączeniu z cyklosporyną A spowodowało wzrost AUC o 23%, ale nie wpłynęło na C_{max} . Badania wykazały, że jednoczesne podawanie cyklosporyny A lub probenecydu z kanagliflozyną nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny. Natomiast jednoczesne podawanie z ryfampicyną zmniejszało stężenie kanagliflozyny w osoczu, co może wymagać odpowiedniego monitorowania glikemii [25].

Zbadano również wpływ kanagliflozyny (słaby inhibitor P-pg) na farmakokinetykę digoksyny (substrat P-gp) u zdrowych uczestników. Devineni

i wsp. przeprowadzili badanie otwarte, w układzie naprzemiennym. Pacjenci otrzymywali samą digoksynę w dawce 0,5 mg na dobę pierwszego dnia oraz 0,25 mg na dobę w dniach 2-7 w okresie pierwszym, a także w połączeniu z kanagliflozyną w dawce 300 mg na dobę w dniach 1-7 w okresie drugim lub odwrotnie. Farmakokinetykę digoksyny oceniano w dniach 5-7 w obu okresach. Wyniki badania wskazują, że stosowanie kanagliflozyny z digoksyną zwiększa C_{max} digoksyny o 36% i AUC o 20%. Według badaczy digoksynę można stosować razem z kanagliflozyną bez dostosowywania dawek [26].

Devineni i wsp. zbadali również wpływ kanagliflozyny na farmakokinetykę gliburydu, metforminy i simwastatyny u osób zdrowych. Gliburyd jest głównie metabolizowany przez CYP2C9 do aktywnych metabolitów. Kanagliflozyna, jako słaby inhibitor CYP2C9, może potencjalnie zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na gliburyd podczas jednoczesnego podania, zwiększając tym samym jego działanie obniżające poziom glukozy i związane z tym ryzyko hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Metformina jest wydalana przez nerki za pomocą transportera kationów organicznych-2 (OCT2). Mimo, że kanagliflozyna nie jest substratem OCT2, badacze chcieli sprawdzić, czy kanagliflozyna będzie powodowała zwiększenie stężenia metforminy. Simwastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4 do kilku innych metabolitów. Kanagliflozyna jest także słabym inhibitorem tej izoformy cytochromu P450, przez co może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na simwastatynę i kwas simwastatynowy, co może spowodować wystąpienie lub nasilenie działań niepożądanych leku obniżającego poziom cholesterolu. Przeprowadzono trzy badania otwarte, jednośrodkowe o ustalonej sekwencji. Uczestnicy otrzymywali w badaniu pierwszym: gliburyd 1,25 mg/dobę (dzień 1), kanagliflozynę 200 mg/dobę (dni 4-8), kanagliflozynę z gliburydem (dzień 9), w badaniu drugim: metforminę 2000 mg/dobę (dzień 1), kanagliflozynę 300 mg/dobę (dni 4-7), metforminę z kanagliflozyną (dzień 8) i w badaniu trzecim: simwastatynę 40 mg/dobę (dzień 1), kanagliflozynę 300 mg/dobę (dni 2-6), simwastatynę z kanagliflozyną (dzień 7). Parametry farmakokinetyczne oceniano w określonych odstępach czasu. Jednoczesne podawanie kanagliflozyny i gliburydu nie miało wpływu na całkowitą ekspozycję (C_{max} i AUC) gliburydu oraz jego metabolitów. AUC metforminy wzrosło o 20%, jednak kanagliflozyna nie wpływała na jej maksymalne

stężenie. W przypadku jednoczesnego podania kanagliflozyny z simwastatyną zaobserwowano nieznacznie zwiększone C_{max} i AUC dla simwastatyny (9 i 12%) i kwasu simwastatynowego (26 i 18%). Jednakże nie zaobserwowano wpływu na aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (3-HMG-CoA). Badacze stwierdzili, że kanagliflozyna nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji z wyżej wymienionymi lekami i nie ma konieczności dostosowywania dawek tych leków podczas jednoczesnej terapii [27].

Do grupy leków będących inhibitorami SGLT-2 należy również dapagliflozyna. Ulega ona O-glukuronidacji przez UGT1A9 do nieaktywnego metabolitu, którym jest 3-O-glukuronid dapagliflozyny [28]. Kasichayanula i wsp. zbadali wpływ ryfampicyny i kwasu mefenamowego na farmakokinetykę i farmakodynamikę dapagliflozyny. Przeprowadzili dwa pojedyncze, otwarte, nierandomizowane badania. W pierwszym badaniu uczestnicy otrzymali pierwszego dnia pojedynczą dawkę dapagliflozyny 10 mg, w dniach 4-8 ryfampicynę 600 mg, natomiast w dniach 9-11 dapagliflozynę z ryfampicyną. Terapia ryfampicyną była kontynuowana jeszcze przez kolejne 2 dni. W drugim badaniu uczestnicy otrzymali dapagliflozynę 10 mg pierwszego dnia, czwartego dnia 500 mg kwasu mefenamowego, później trzy dawki 250 mg kwasu mefenamowego co 6 godzin każda. W dniach 5-8 otrzymali 250 mg kwasu mefenamowego z dapagliflozyną 10 mg, a później sam kwas mefenamowy w 11 dawkach co 6 godzin po 250 mg każda. Podanie ryfampicyny razem z dapagliflozyną spowodowało obniżenie $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ dapagliflozyny o 22%, a C_{max} o 7%. Kwas mefenamowy spowodował wzrost $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ dapagliflozyny o 51%, bez wpływu na C_{max} . Zmiany w parametrach farmakokinetycznych dapagliflozyny nie zostały uznane za istotne klinicznie [29].

Kolejnym inhibitorem SGLT2 jest empagliflozyna. Ulega ona glukuronidacji przez enzym UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 oraz UGT1A9 [26]. Macha i wsp. zbadali wpływ probenecydu i ryfampicyny na farmakokinetykę empagliflozyny u zdrowych ochotników. Przeprowadzili randomizowane badanie otwarte, jednośrodkowe w układzie naprzemiennym. Empagliflozyna jest substratem jednego z rodzajów błonowych białek transportujących aniony organiczne przez błonę komórkową (ang. *organic-anion-transporting polypeptide*; OATP1B1, OATP1B3), a także jednego z rodzajów białkowych transporterów zaangażowanego w przenoszenie anionów organicznych (ang.

organic anion transporter; OAT3). Ryfampicyna jest inhibitorem OATP1B1/1B3, natomiast probenecyd jest inhibitorem OAT3, a także hamuje UGT. Ekspozycja na empagliflozynę była większa podczas jednoczesnego podania z ryfampicyną lub probenecydem. Na skutek podania empagliflozyny z ryfampicyną nastąpił wzrost C_{max} empagliflozyny o 75% a $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ o 35%. Łączne podanie empagliflozyny z probenecydem spowodowało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 26%, natomiast $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ o 53%. Wyniki badań wskazują, że nie dochodzi do interakcji istotnej klinicznie i nie ma potrzeby dostosowywania dawki empagliflozyny podczas jednoczesnej terapii z ryfampicyną lub probenecydem [30].

Vakkalagadda i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie dotyczące potencjalnych interakcji podczas równoczesnego stosowania saksagliptyny i dapagliflozyny u zdrowych pacjentów. Grupa 42 osób została podzielona na siedmioosobowe zespoły, które otrzymywały samą saksagliptynę w dawce 5 mg, samą dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz 5 mg saksagliptyny i 10 mg dapagliflozyny jednocześnie, w różnych sekwencjach oddzielonych od siebie o co najmniej 6 dni. Wynik badania świadczy o braku wpływu dapagliflozyny na farmakokinetykę saksagliptyny i jej aktywnych metabolitów i *vice versa*. Prawdopodobieństwo uzyskania takich wyników było wysokie ze względu na różne drogi metabolizmu badanych leków. Saksagliptyna jest metabolizowana przez CYP 3A4/3A5, natomiast dapagliflozynę metabolizuje UDP-glukuronylotransferaza. Nie zaobserwowano istotnych zmian w porównywanych parametrach farmakokinetycznych tj. C_{max} i $AUC_{0 \rightarrow t}$ i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$. Podczas stosowania dapagliflozyny i saksagliptyny wystąpiły jedynie łagodne działania niepożądane [31].

Celem kolejnego badania było sprawdzenie efektywności i bezpieczeństwa stosowania ipragliflozyny u japońskich pacjentów z cukrzycą typu 2. Dodatkowo oceniono wpływ inhibitora DPP-4 na badaną terapię. 262 pacjentów leczonych insuliną z/lub bez dodatku inhibitora DPP-4 zrandomizowano i przeprowadzono badanie podwójnej ślepej próby, wielośrodkowe, w którym pacjenci otrzymywali ipragliflozynę lub *placebo*. Ishihara i wsp. otrzymali wyniki, które wykazują, że poziom HbA_{1c} u pacjentów poddanych terapii z dodatkiem inhibitora DPP-4 jest istotnie niższy niż u osób niestosujących leków z tej grupy. Wnioski wynikające z tego badania wskazują na korzystną interakcję pomiędzy podawanymi lekami przeciwcukrzycowymi a inhibitorami DPP-4. Autorzy badania udowodnili

skuteczność działania ipragliflozyny w porównaniu do *placebo* odnośnie obniżania poziomu hemoglobiny glikowanej, a także stężenia glukozy na czczo, poziomu peptydu C i masy ciała. Ipragliflozyna była dobrze tolerowana u pacjentów leczonych insuliną szczególnie wtedy, kiedy do terapii dodawane były inhibitory DPP-4 [32].

Nowe leki przeciwcukrzycowe są ważnym elementem farmakoterapii dla pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Interakcje farmakokinetyczne inhibitorów SGLT-2 oraz DPP-4 podsumowano w tabeli I, natomiast wpływ gliptyn, gliflozyn i agonistów GLP-1

na glikoproteinę P (P-gp) oraz enzymy uczestniczące w metabolizmie leków przedstawiono w Tabeli II. Należy podkreślić, że omówione powyżej grupy substancji leczniczych nie wiążą się z ryzykiem hipoglikemii podczas ich stosowania. Gliptyny, agoniści GLP-1 oraz gliflozyny charakteryzują się niskim prawdopodobieństwem wystąpienia interakcji z innymi lekami. Ma to kluczowe znaczenie w odniesieniu do populacji osób w wieku podeszłym i starszym, które zmagają się z wieloma jednostkami chorobowymi, co łączy się z polifarmakoterapią, a tym samym istnieje ryzyko wystąpienia polipragmazji.

Tabela I. Interakcje farmakokinetyczne (PK) inhibitorów SGLT-2 oraz DPP-4

Table I. Pharmacokinetic interactions (PK) of SGLT-2 and DPP-4 inhibitors

Połączenia lekowe	Parametry PK			cyt.
	zmiana C_{max} [%]	zmiana AUC_{0-t} [%]	zmiana C_{min} [%]	
wpływ innych leków na inhibitory DPP-4 i SGLT-2				
ryfampicyna + linagliptyna	↓ 39,6	↓ 43,8	–	8
rytonawir + linagliptyna	↑ 200–300	↑ 200–300	–	9
ryfampicyna + saksagliptyna	↓ 53,0	↓ 76,0	–	11
ketokonazol + saksagliptyna	↑ 62,0	↑ 145,0 ($AUC_{0-∞}$)	–	10
ryfampicyna + kanagliflozyna	↓ 28,0	↓ 51,0	–	25
ryfampicyna + dapagliflozyna	↓ 7,0	↓ 22,0	–	29
kwas mefenamowy + dapagliflozyna	brak zmian	↑ 51,0	–	29
ryfampicyna + empagliflozyna	↑ 75,0	↑ 35,0	–	30
probenecid + empagliflozyna	↑ 26,0	↑ 53,0	–	30
wpływ inhibitorów DPP-4 i SGLT-2 na inne leki				
sitagliptyna + cyklosporyna	–	–	↑ 22,46	8
wildagliptyna + cyklosporyna	–	–	↓ 16,85	8
linagliptyna + cyklosporyna	–	–	↓ 7,39	8
kanagliflozyna + digoksyna	↑ 36,0	↑ 20,0	–	26

Legenda:

AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do ostatniego pomiaru

$AUC_{0-∞}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności

C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu

C_{min} – minimalne stężenie leku w osoczu

cyt. – cytowanie

Tabela II. Wpływ gliptyn, gliflozyn i agonistów GLP-1 na glikoproteinę P (P-gp) oraz enzymy uczestniczące w metabolizmie leków. Opracowanie własne autorów na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Table II. Effect of gliptins, glyphlozins and GLP-1 agonists on P-glycoprotein (P-gp) and enzymes involved in drug metabolism. Authors' own description based on the Summary of Product Characteristic

Lek przeciwcukrzycowy	Substrat enzymatyczny lub P-gp	Inhibitor enzymatyczny lub P-gp	Induktor enzymatyczny lub P-gp
Agoniści GLP-1			
egzenatyd	↔	↔	↔
liraglutyd	↔	↔	↔
semaglutyd	↔	↔	↔
dulaglutyd	↔	↔	↔
Agoniści GLP-1			
linagliptyna	P-gp	CYP3A4	↔
saksagliptyna	CYP3A4	↔	↔
sitagliptyna	CYP3A4 (<i>in vitro</i>)	↔	↔
alogliptyna	↔	↔	↔
wildagliptyna	↔	↔	↔
Antagoniści SGLT-2			
kanagliflozyna	UGT1A9, UGT2B4	P-gp (<i>in vitro</i>)	↔
empagliflozyna	UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7	↔	↔
dapagliflozyna	UGT1A9	↔	↔

Legenda: ↔ – brak istotnego wpływu

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
 ✉ Edyta Szalek
 Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
 UM w Poznaniu
 ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań
 ☎ (+48 61) 668 78 53
 ✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Diabetologia praktyczna Gdańsk: ViaMedica; 2019. Tom 5, nr 1.
2. Libianto R, Ekinci EI. New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. Crit Care Clin. 2019;35(2):315-28.
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [dostęp 20 sierpnia 2018].
4. Libianto R, Ekinci EI. New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. Crit Care Clin. 2019;35(2):315-28.
5. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Diabetes Metab. 2017;43(1):48-58.
6. Czech A. Kliniczna ocena wybranych grup nowych leków przeciwcukrzycowych, w jakim stopniu zwiększają jakość leczenia? Jak najlepiej stosować je w praktyce? Med Metab. 2015;9(1):52-66.

7. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2012;34(5):993-1005.
8. Bae J, Lee MJ, Choe EY, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(1):161-7.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160930135807/anx_135807_pl.pdf [dostęp 20 sierpnia 2018].
10. Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM et al. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol.* 2011;3:13-25.
11. Upreti VV, Boulton DW, Li L et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(1):92-102.
12. Rhee SJ, Choi Y, Lee S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metformin and a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, evogliptin, in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2525-34.
13. Moon SJ, Kim SY, Lim CH et al. Phase I and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study of Metformin, Losartan, and Linagliptin Coadministered With DW1029M in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(4):408-19.
14. Sfaïropoulos D, Liatis S, Tigas S et al. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):333-50.
15. Malm-Erfjält M, Ekblom M, Vouis J et al. Effect on the Gastrointestinal Absorption of Drugs from Different Classes in the Biopharmaceutics Classification System, When Treating with Liraglutide. *Mol Pharm.* 2015;12(11):4166-73.
16. Blase E, Taylor K, Gao HY et al. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):570-7.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetta. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135247/anx_135247_pl.pdf [dostęp 20 sierpnia 2018].
18. Kothare PA, Linnebjerg H, Skrivaneck Z, et al. Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(2):114-20.
19. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering--morning versus evening statin administration. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):106-10.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180208139833/anx_139833_pl.pdf [dostęp 31 sierpnia 2018].
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity. https://www.lilly.pl/pl/produkty/pdfs/trulicity_chpl_jan_2017.pdf [dostęp 31 sierpnia 2018].
22. Nomiya T, Shimono D, Horikawa T, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin on glycemic control and cardiovascular parameters in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; Fukuoka Study of Ipragliflozin (FUSION). *Endocr J.* 2018;65(8):859-67.
23. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2018;130(1):72-82.
24. Devineni D, Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(10):1027-41.
25. Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, et al. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(2):115-28.
26. Devineni D, Manitpitsitkul P, Vaccaro N, et al. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on the pharmacokinetics of oral contraceptives, warfarin, and digoxin in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):41-53.
27. Devineni D, Manitpitsitkul P, Murphy J et al. Effect of canagliflozin on the pharmacokinetics of glyburide, metformin, and simvastatin in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(3):226-36. Chu C, Lu YP, Yin L, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Might Be a New Approach for the Prevention of Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(2):149-57.
27. Kasichayanula S, Liu X, Griffen SC, et al. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):280-3.
28. Macha S, Koenen R, Sennewald R, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2014;36(2):280-90.e1.
29. Vakkalagadda B, Lubin S, Reynolds L, et al. Lack of a Pharmacokinetic Interaction Between Saxagliptin and Dapagliflozin in Healthy Subjects: A Randomized Crossover Study. *Clin Ther.* 2016;38(8):1890-9.
30. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(12):1207-16.