

EVIDENCE BASED MEDICINE

# MEDYCYNA FAKTÓW

VOL. 15/NR 4(57)/2022

REPRINT

## WILDAGLIPTYNA wyjątkowy inhibitor DPP-4

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida



# WILDAGLIPTYNA – WYJĄTKOWY INHIBITOR DPP-4

## VILDAGLIPTIN – THE UNIQUE DPP-4 INHIBITOR OF THE CLASS

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

### STRESZCZENIE:

Wildagliptyna jest jedynym lekiem z grupy inhibitorów DPP-4, który stosuje się 2 razy dziennie. Choć nie przeprowadzono badania poświęconego bezpieczeństwu sercowo-naczyniowemu stosowania tego leku, to licznie opublikowane metaanalizy oraz badania obserwacyjne jednoznacznie potwierdziły bezpieczeństwo wildagliptyny w tym zakresie. Szczególną uwagę zwraca badanie VERIFY, które wykazało, że zastosowanie skojarzonego leczenia metforminą i wildagliptyną od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2 zapewnia długotrwałą skuteczność i odkłada w czasie potrzebę wdrożenia insulinoterapii.

**Słowa kluczowe:** wildagliptyna, inhibitor DPP-4, inkretyny, cukrzyca typu 2, terapia skojarzona

### ABSTRACT:

Vildagliptin is the only DPP-4 inhibitor to be taken twice daily. Although Cardiovascular Outcome Trial required by FDA was not conducted for vildagliptin, its cardiovascular safety profile was demonstrated in many metaanalyses and observational studies already published. The results of VERIFY study are of particular interest, as the metformin and vildagliptin combination therapy implemented at diabetes type 2 diagnosis provides durability of action as well as postpone the need for insulin initiation.

**Key words:** vildagliptin, DPP-4 inhibitors, incretins, type 2 diabetes mellitus, combination therapy

### WSTĘP

Inhibitory DPP-4 są lekami inkretynowymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Działają one w mechanizmie hamowania enzymu dipeptydylopeptydazy 4, który rozkłada natywny peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), i w ten sposób hamują wydzielanie glukagonu oraz stymulują wydzielanie insuliny. Często określa się to działanie jako „inteligentne”, ponieważ przy niskich stężeniach glukozy leki te nie doprowadzają do hipoglikemii.

Gliptyny są dostępne od 2006 r. i szeroko się je stosuje. Szacuje się, że w Europie ok. 30% pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmuje inhibitory DPP-4. Niewątpliwymi zaletami tej klasy leków są brak wpływu na masę ciała, bardzo niskie ryzyko hipoglikemii oraz bardzo dobra tolerancja. Są to leki wygodne w stosowaniu zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy. Dotychczas ich stosowanie w Polsce ograniczały dostępność finansowa i brak refundacji. Wprowadzenie preparatów generycznych zdecydowanie zwiększy dostępność gliptyn dla polskich pacjentów.

### WILDAGLIPTYNA – PODSTAWOWE INFORMACJE

Wildagliptyna jest jednym z kilku powszechnie stosowanych inhibitorów DPP-4, inne substancje z tej grupy to: sitagliptyna, saksagliptyna czy alogliptyna. Jednak wildagliptyna wyróżnia się pewnymi wyjątkowymi cechami.

Po pierwsze jest to inhibitor DPP-4, który należy przyjmować 2 razy dziennie, co wynika z okresu półtrwania tego leku. Według charakterystyki produktu leczniczego

raz dziennie wildagliptynę można stosować w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną, a także w przypadku upośledzenia funkcji filtracyjnej nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min). Drugą cechą wyróżniającą wildagliptynę spośród innych inhibitorów DPP-4 stanowi fakt, że jest ona metabolizowana w wątrobie bez udziału układu cytochromu P-450, dlatego też nie wchodzi w interakcje z wieloma lekami wykorzystującymi ten układ enzymatyczny w swoim metabolizmie. Z drugiej jednak strony oznacza to, że przy uszkodzeniu wątroby należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.

### BEZPIECZEŃSTWO SERCOWO-NACZYNIOWE

Ponieważ gliptyny wprowadzone zostały na rynek farmaceutyczny po 2006 r., więc warunkiem ich rejestracji w Stanach Zjednoczonych było wypełnienie zalecenia FDA dotyczącego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla nowych leków stosowanych w cukrzycy. Pierwszym badaniem spełniającym te wymagania było SAVOR-TIMI 53 dla saksagliptyny. Takie badania przeprowadzono również dla alogliptyny (EXAMINE) oraz sitagliptyny (TECOS) i linagliptyny (CAROLINA). We wszystkich udowodniono bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe gliptyn, co potwierdziło jednoznacznie, że leki te nie zwiększają ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani zawału serca czy udaru mózgu niezakończonych zgonem. Producent wildagliptyny nie zdecydował się na wprowadzenie tego leku na rynek amerykański, dlatego nie posiada on badań bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w rozumieniu zaleceń FDA, co także w pewnym sensie wyróżnia wildagliptynę spośród innych inhibitorów DPP-4. Tym niemniej dotychczas opublikowane liczne przeglądy systematyczne z metaanalizami potwierdziły bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe tego leku.

### SKUTECZNOŚĆ W CUKRZICY

W diabetologii jest niewiele badań dotyczących farmakoterapii wczesnych stadiów cukrzycy typu 2. Oprócz wyników sztanदारowego badania UKPDS oraz badania ADOPT nie dysponowaliśmy wynikami innych randomizowanych badań klinicznych dotyczących rozpoczęcia farmakoterapii w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2. Jedną z takich prób klinicznych jest badanie VERIFY, w którym porównano leczenie skojarzone wildagliptyną i metforminą z monoterapią metforminą u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Wyniki tego badania wykazały, że leczenie skojarzone stosowane od chwili rozpoznania cukrzycy przyniosło skuteczniejszą i dłuższą kontrolę glikemii niż monoterapia metforminą w aspekcie działania przeciwhiperqlikemicznego. Leczenie skojarzone zapewniło utrzymanie odsetka hemoglobiny glikowanej poniżej

7% przez ponad 6 lat, podczas gdy monoterapia metforminą przez 3 lata. Obserwacja ta wzmocniła koncepcję mówiącą o sensowności rozpoczęcia farmakoterapii cukrzycy typu 2 od leczenia skojarzonego. Ponadto badanie VERIFY wykazało, że leczenie skojarzone wildagliptyną i metforminą od momentu rozpoznania cukrzycy wiązało się z opóźnieniem potrzeby zastosowania insuliny w celu regulacji glikemii. Potrzeba insulinoterapii była o 27% mniejsza w przypadku skojarzenia wildagliptyny z metforminą w stosunku do monoterapii pochodną biguanidu.

Najnowsze stanowisko ADA/EASD (*American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes*) wskazuje na pewne niedostatki w zakresie badań dotyczących terapii cukrzycy typu 2 u ludzi młodych, przed 40. r.ż., oraz w grupie osób starszych, powyżej 65. r.ż. Subanaliza badania VERIFY wypełnia tę lukę. Wykazała ona, że leczenie skojarzone wildagliptyną i metforminą jest szczególnie skuteczne młodych osób, u których cukrzycę rozpoznano przed 40. r.ż. Praktyka kliniczna oraz zalecenia naukowych towarzystw geriatrycznych udowodniły niezbicie, że gliptyny są również doskonałymi lekami dla osób w starszym wieku, a to przede wszystkim ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii. Poza tym są one neutralne dla masy ciała, a także bardzo dobrze tolerowane, gdyż nie powodują działań niepożądanych.

### MIEJSCE W WYTYCZNYCH

Wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych podobnie pozycjonują inhibitory DPP-4 w aktualnym algorytmie terapii cukrzycy typu 2. Tegoroczne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [13] wskazują na zastosowanie gliptyn w następujących sytuacjach klinicznych:

- w rozpoczynaniu terapii cukrzycy typu 2 – w przypadku nietolerancji metforminy lub występowania przeciwwskazań do jej stosowania
- w przypadku konieczności intensyfikacji terapii – jako kolejny (drugi lub trzeci) lek u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i/lub innymi doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi.

W omawianych wytycznych gliptyny preferowane są w takich przypadkach jak występowanie chorób sercowo-naczyniowych i ich czynników ryzyka, obecność nadwagi lub otyłości czy skłonności do hipoglikemii.

### PODSUMOWANIE

Inhibitory DPP-4, w tym wildagliptyna, mają szerokie zastosowanie w ambulatoryjnym leczeniu cukrzycy typu 2, zarówno u osób młodych, jak i u starszych. Siła ich działania przeciwhiperqlikemicznego określana jest jako pośred-

nia. Obniżają one odsetek hemoglobiny glikowanej o 0,6–0,8%, ale robią to, co warto podkreślić, nie narażając pacjenta na niedocukrzenia. Ze względu na większą dostępność inhibitorów DPP-4 dla polskich pacjentów warto rozważyć ich zastosowanie w cukrzycy typu 2. Warto mieć również na względzie wyjątkowe cechy wildagliptyny.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1  
20-081 Lublin, ul. Staszica 16  
e-mail: grzegorzdzida@umlub.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Gollightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 501-14. <http://doi.org/10.1007/BF03261927>.
2. Ou SM, Shih CJ, Chao PW et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 663-72. <http://doi.org/10.7326/M15-0308>.
3. Kaneko M, Narukawa M. Meta-Analysis of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Use and Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 171-82. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.012>.
4. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S et al. 2022 Guidelines on the Management of Patients with Diabetes. A Position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes.* 2022; 2: 1-134.
5. Matthews D, Del Prato S, Mohan V et al. Insights from VERIFY: early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020; 11(11): 2465-2476. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00926-7>.
6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with wildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019; 394(10208): 1519-1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
7. Chan JCN, Paldanius PM, Mathieu C et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: a subanalysis of the VERIFY study. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(1): 245-251. <https://doi.org/10.1111/dom.14192>.
8. Davies MJ, Arora VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022; 65: 1925-1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

## KOMENTARZ

dr n. med. Magdalena Rudnicka

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel

Wildagliptyna, należąca do grupy gliptyny, jest odwracalnym i kompetycyjnym inhibitorem enzymu DPP-4, a zahamowanie funkcjonowania tego białka skutkuje przedłużonym działaniem hormonów inkretynowych. Aktywność wildagliptyny objawia się korzystnie u osób z cukrzycą typu 2: nasila sekrecję insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki w odpowiedzi na posiłek zawierający węglowodany i zapobiega hiperglikemii poposiłkowej, hamuje sekrecję glukagonu oraz zmniejsza wątrobową produkcję glukozy. Z kolei u osób z prawidłową glikemią wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy. Zatem lek poprzez wpływ na DPP-4 poprawia funkcję komórek  $\beta$  trzustki w sposób zależny od glukozy, czego odzwierciedleniem jest redukcja stężenia hemoglobiny glikowanej.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) gliptyny stanowią ważny element terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowane są w monoterapii, w przypadku nietolerancji metforminy albo przeciwwskazań do jej zastosowania lub w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi. Obecnie na rynku polskim dostępne są produkty lecznicze w postaci tabletek zawierające 50 mg wildagliptyny. Wynika to z faktu, że dobową dawkę nie powinna przekraczać 100 mg, a okres półtrwania leku wymusza stosowanie 2 razy na dobę. Terapia dwuskładnikowa wildagliptyny z metforminą nie wymaga modyfikacji dawkowania żadnego z tych leków, co ma znaczenie praktyczne. Wytyczne PTD jasno precyzują, że gliptyny są preferowane u osób z nasiloną otyłością lub obciążonych du-

żym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wiąże się to bezpośrednio z brakiem ich wpływu na masę ciała oraz małym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii po ich zastosowaniu.

Należy podkreślić, że wildagliptynę cechują bardzo dobra tolerancja, stosunkowo niewielka liczba działań niepożądanych oraz brak interakcji na poziomie enzymów wątrobowych typu cytochromu p450, co umożliwia jej bezpieczne stosowanie z innymi lekami. W związku z tym szczególne korzyści z przyjmowania wildagliptyny mogą osiągać pacjenci w podeszłym wieku, których najczęściej dotyczy problem polipragmazji. Jest to lek, który może być podawany w niewydolności nerek. Ponadto jego stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem demencji, co jest istotne w populacji geriatrycznej.

Białko DPP-4 jest enzymem z klasy proteaz obecnym w całym organizmie człowieka, a jego substratami są różne chemokiny, neuromodulatory i hormony. Dodatkowo DPP-4 ma zdolność do wiązania białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz jest składową układu odpornościowego (znane jako CD26, antygen powierzchniowy limfocytów T). Wszystko to wskazuje na plejotropową funkcję DPP-4 w organizmie. Wildagliptyna poprzez hamowanie aktywności DPP-4 może zatem wpływać nie tylko na gospodarkę węglowodanową, ale również na funkcjonowanie układu immunologicznego i neuroendokrynnego.

Wykazano, że wildagliptyna jest zdolna do ograniczania stanu zapalnego. Ponadto reguluje metabolizm lipidów oraz zmniejsza tworzenie komórek piankowatych makrofagów, które od-

grywają kluczową rolę w tworzeniu i stabilności płytki miażdżycowej. Najnowsze badania na liniach komórkowych i modelach zwierzęcych wskazują na udział wildagliptyny m.in. w:

- kontrolowaniu powikłań nerkowych cukrzycy typu 2, poprzez hamowanie peroksydacji lipidów i zwiększanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych
- łagodzeniu dysfunkcji mięśnia sercowego, poprzez wpływ na ścieżkę sygnalizacyjną kinazy mTOR
- łagodzeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc, poprzez regulację macierzy zewnątrzkomórkowej

- zmniejszaniu degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej stawu w chorobie zwyrodnieniowej
- łagodzeniu odległych uszkodzeń nerek, które wystąpiły po wielokrotnym urazie niedokrwienia/uszkodzenia reperfuzyjnego wątroby.

Powyższe badania wskazują, że wildagliptyna jest wyjątkowa jako lek hipoglikemizujący. Poza korzystnym profilem farmakokinetycznym ma dodatkowe właściwości, dzięki którym może znaleźć z czasem o wiele szersze zastosowanie.