

Využití vildagliptinu z pohledu interního lékaře

R. Kožnarová

Centrum diabetologie, Klinika diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Souhrn: Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) jsou využívány pro svůj hypoglykemizující účinek jako perorální antidiabetika u pacientů s diabetem 2. typu. Z klinického hlediska jsou nejvýznamnějšími výhodami těchto preparátů zlepšení kompenzace diabetu (snížení glykemie nalačno a po jídle, snížení HbA_{1c}), významné snížení rizika hypoglykemií ve srovnání s deriváty sulfonylurey, neutrální hmotnostní profil a dobrá GIT tolerance. Vildagliptin je molekula ze skupiny DPP-4 inhibitorů, jejíž využití se rozšiřuje i do interních ambulancí.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypoglykemie – bezpečnost – vildagliptin

Use of vildagliptin from an internal disease specialist's point of view

Summary: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4) are used as an oral hypoglycaemic agent in Type-2 diabetic patients. From a clinical point of view the most important advantages of this preparation are improved diabetes compensation, significant reduction of hypoglycaemia risk compared with sulfonylurea derivatives, neutral weight profile and good GIT tolerance. Vildagliptin is a molecule from the group of DPP-4 inhibitors which is recently used in internal outpatient care.

Key words: diabetes mellitus – hypoglycaemia – safety – vildagliptin

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je považován díky neustále se zvyšujícímu počtu pacientů za problém budoucnosti. Přibývá pacientů s pozdními komplikacemi, jejichž léčba je finančně náročná. Kompenzace diabetu výskyt orgánových komplikací diabetu významně ovlivňuje [1,2]. Hledají se nové možnosti rozšíření terapie, které by dopomohly k dosažení normoglykemie a měly co nejmenší množství nežádoucích účinků. Vzhledem k tomu, že se často jedná o starší pacienty, jsou velmi nebezpečné zejména hypoglykemie. Obecným trendem v léčbě diabetu 2. typu je snaha co nejvíce oddálit zahájení inzulínoterapie. Jako slibné se v tomto ohledu nyní jeví přípravky, jejichž účinek je založen na tzv. inkretinovém efektu [3,4]. Perorálními preparáty s tímto účinkem je skupina DPP-4 inhibitorů [5]. Sem patří i vildagliptin (Galvus) [6,7] a kombinovaná tableta vildagliptin/metformin (Eucreas) [8]. Cílem této práce je podat ucelený přehled o účinnosti, bezpečnosti a indikacích těchto preparátů, neboť Eucreas mohou od 1.10.2012 předepisovat kromě diabe-

tologů také interní lékaři. U Galvus mají tuto možnost již od roku 2010.

Účinky DPP-4 inhibitorů

Za fyziologických podmínek jsou po jídle uvolňovány přirozené peptidy (inkretiny) glukagon-like peptid-1 (GLP-1) a glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP), které stimulují inzulinovou sekreci. GLP-1 je uvolňován L-buňkami střevní sliznice po příjmu potravy v závislosti na výši glykemie. Zvyšuje sekreci inzulinu a potlačuje sekreci glukagonu. Glukózodependentní účinek zajišťuje nízké riziko hypoglykemií. Dále má GLP-1 řadu extrapancreatických účinků [9], kterými může příznivě ovlivnit glykemii. Ovlivňuje chuť k jídlu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, tím ovlivňuje i tělesnou hmotnost. GLP-1 je ale jako peptid ve střevě rychle rozkládán enzymem dipeptidyl-peptidázou-4 (DPP-4) a má krátký biologický poločas (minuty).

DPP-4 je nezbytná pro hydrolýzu inkretinových hormonů GLP-1 a GIP. Inhibice DPP-4 tak vede ke zvýšení plazmatických koncentrací obou těchto látek nalačno i v závislosti na příjmu potravy [10]. V konečném důsledku

je v klinických studiích možné pozorovat výrazně nižší hodnoty glykemie nalačno i postprandiálně, s čímž úzce koreluje i naměřené hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}. Vyšší koncentrace GLP-1 vedou současně i ke snížení tvorby endogenního glukagonu, čímž klesá i intenzita tvorby glukózy v játrech. Vildagliptin tak jako jeden z preparátů této lékové skupiny vlastně disponuje dvojím účinkem. Na straně jedné zvyšuje tvorbu inzulinu, na straně druhé pak tlumí tvorbu glykogenu.

Hormon GLP-1 je rovněž důležitým inhibitorem vyprazdňování žaludku. Ačkoliv se tedy nabízí domněnka, že právě inhibice DPP-4 by mohla vést k analogickému účinku, v klinických studiích s vildagliptinem nebyl tento účinek ve větší míře potvrzen [11].

Nežádoucí účinky

DPP-4 inhibitory jsou velmi bezpečné z hlediska výskytu nežádoucích účinků. Vildagliptin není metabolizován jaterním systémem cytochromu P450 a má tedy minimální potenciál pro farmakologické interakce [12,13].

Výskyt nežádoucích účinků při léčbě vildagliptinem podávaným jednou

nebo dvakrát denně byl srovnatelný jak s placebem, tak s léčbou rosiglitazonem, akarbózou a metforminem, u kterého byl ale zaznamenán 8krát vyšší výskyt průjmu [14]. Nejvýznamnější z klinického hlediska je riziko hypoglykemie. To je u vildagliptinu rovněž srovnatelné s těmito preparáty (0,3%).

Účinnost a bezpečnost

Účinnost [15] a bezpečnost [16,17] vildagliptinu v léčbě diabetu 2. typu byla sledována v rámci rozsáhlých studií jak v monoterapii, tak i v různých kombinacích [18]. Byl podáván u širokého spektra dospělých pacientů všech věkových kategorií, s různou tělesnou hmotností, rozdílným stupněm inzulinové rezistence i různou délkou trvání diabetu [19]. Na základě těchto studií je nyní vildagliptin bezpečně podáván v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony nebo inzulinem [20]. Dále je využíván i v monoterapii u pacientů s kontraindikací nebo intolerancí metforminu [21].

Vildagliptin snižuje fluktuaci glykemií (resp. průměrnou amplitudu exkurzí glykémie – MAGE) [22]. Tento náález je velmi důležitý, neboť MAGE je, společně s glykemií nalačno a postprandiálně (a samozřejmě spolu s HbA_{1c}) považována za parametr, který značně ovlivňuje výskyt komplikací diabetu [23].

Z hlediska bezpečnosti bylo dlouho diskutováno podávání vildagliptinu u osob s postižením ledvin [24–26] a u starších nemocných. Jedny z posledních studií prokázaly možnost bezpečného podávání vildagliptinu v redukované dávce 50 mg 1 x denně i pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí včetně nemocných léčených hemodialýzou. V posledních dvou letech bylo též publikováno několik studií, které potvrzují bezpečnost užití vildagliptinu u pacientů starších 75 let [27]. Tyto dvě skupiny nemocných jsou vždy více ohroženy rizikem hypoglykemií a terapeutické možnosti jsou zde značně omezené.

Fixní kombinace vildagliptin/metformin

Od fixní kombinace vildagliptin/metformin očekáváme zejména zlepšení compliance pacientů a obvykle větší pokles hladiny HbA_{1c} , než jakého je dosahováno monoterapií [28]. Studie navíc prokazují, že díky pomalejšímu uvolňování metforminu z kombinované tablety je výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků nižší než při podávání samotného metforminu [29].

Obě látky jsou dostupné v tabletách pod obchodním označením Eucreas, a to vždy s obsahem 50 mg vildagliptinu a 850 nebo 1 000 mg metforminu. Ve studii, v níž byla podávána iniciační kombinovaná léčba vildagliptinem v dávce 50 mg 2x denně s metforminem 1 000 mg 2x denně dosud neléčeným pacientům s průměrnou výchozí hodnotou HbA_{1c} 8,6 %, byl zaznamenán pokles HbA_{1c} o 1,8 % ve 24. týdnu studie (30). Tato kombinací léčba byla velmi dobře snášena, s mírným poklesem váhy, se stejným anebo mírně nižším výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s monoterapií metforminem a s velmi nízkou incidencí hypoglykemických příhod. Ve skupině pacientů s výše uvedenou kombinací dávkou nebyla dokonce hlášena žádná hypoglykemická příhoda. Přechod na kombinovaný přípravek tedy zlepšil kvalitu léčby.

Rozšířené indikace léčby vildagliptinem

Postavení vildagliptinu v léčbě diabetu 2. typu se v poslední době výrazně mění. Na základě konsenzu Americké diabetologické společnosti a Evropské společnosti pro studium diabetu [31] i doporučení České diabetologické společnosti (www.diab.cz) se však inkretinová léčba (tj. inkretinová mimetika a gliptiny včetně vildagliptinu) dostává na úroveň léku druhé volby spolu s deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony a inzulinem. Lékem první volby vzhledem ke svým kardio-

protektivním a některým protinádorovým účinkům zůstává metformin. I když studie existují [32,33], v monoterapii lze vildagliptin zatím využít pouze v případě nesnášenlivosti nebo kontraindikace léčby metforminem. Nově je vildagliptin schválen k použití do kombinace s inzulinem a do trojkombinace s metforminem a deriváty sulfonylurey. Vzhledem k bezpečnosti vildagliptinu lze očekávat jeho širší využití u pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí a u starších pacientů.

Shrnutí

Inhibitory DPP-4 jsou slibnou třídou PAD, které se uplatní jako přídatný lék v kombinací terapii nebo v monoterapii. Studie, které v současné době probíhají, mohou ještě posunout pohled na tuto lékovou skupinu [34]. Tyto studie mají za cíl prokázat jejich možný vliv na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu [35]. V experimentu probíhají studie, které se zabývají možným protektivním vlivem DPP-4 inhibitorů na beta-buňku [36]. Co se však týče vildagliptinu, lze již dnes uzavřít, že jeho hmotnostní a bezpečnostní profil z něj činí výhodný a účinný způsob terapie pro s diabetes mellitus 2. typu.

Podporováno výzkumným záměrem
MZO 00023001

Literatura

1. Holman RR., Paul SK, Bethel MA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
2. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 298–304.
3. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diab Care* 2010; 33: 428–33.
4. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.
5. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a com-

- parative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
6. Kožnarová R. Vildagliptin – nový DPP-4 inhibitor. *Postgrad Med* 2009; 11(7): 356–358.
7. Šmahelová A, Sliva J. Vildagliptin. *Farmakoterapie* 2009; 1: 29–33.
8. Kožnarová R., Sliva J. Vildagliptin/metformin, fixní léková kombinace. *Farmakoterapie* 2010; 6(1): 61–65.
9. Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocr Metab* 2009; 94: 1843–52.
10. Ahren B, Pacini G, Tura A, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2007; 39:826–829.
11. Vella A, Bock G, Giesler PD et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:1475–1480
12. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71: 1441–67.
13. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(8):648–658. Review.
14. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clin Ther* 2011; 33(11):1609–1629.
15. Mari A, Sallans WM, He YL. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4888–4894.
16. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Sep;12(9):780–9.
17. Schweizer A. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(6):485–494.
18. Kvapil M. Porovnání klinické účinnosti inhibitorů DPP 4 sitagliptinu a vildagliptinu. *Remedia* 2009; 19(4): 273–279.
19. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70(16):2089–2112.
20. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(3):252–7.
21. Haluzík M. Zkušenosti s vildagliptinem v terapii pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Farmakoterapie* 2012; 8(4): 426–430.
22. Marfella R, Barbieri M, Grella R. Effects of vildagliptin twice daily v.s. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuation. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 79–83.
23. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycaemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diab Sci Technol* 2008; 2: 1094–1100.
24. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(11):1032–9.
25. Ligueros-Saylan M, Foley J, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 495–509.
26. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab*. 2011; 13(10):947–54.
27. Pratley RE. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diab Care*;2007; 30(12): 3017–22.
28. Svačina Š. Vildagliptin/metformin – fixní kombinace. *Remedia* 2009; 19: 111–114.
29. He YL, Flannery B, Campestrini J. Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1703–1709.
30. Schweizer A, Dejager S, Foley JE. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. *Diabetes Ther* 2012; 3(1):8. Epub 2012 Jun 27.
31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Care* 2012; 35: 1364–79.
32. Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Diamant M. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild. *Diabetologia*. 2011; 54(8):1985–1991.
33. Schweizer A. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 955–961.
34. Van Poppel PC et al. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diab Care*. 2011;34(9):2072–7.
35. Fonseca VA. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. *The Amer J of Cardiol* 2011; 108: 52B–8B.
36. Duttaroy A, Voelker F, Zhang X. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases b-cell mass in rodents. *Diabetologia* 2005; 48.

MUDr. Radomíra Kožnarová, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: radomira.koznarova@ikem.cz