

Vildagliptin: zkušenosti a perspektivy

Vildagliptin: experience and prospects

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

✉ doc. MUDr. Alena Šmahelová | smahelov@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

Klíčové slová

bezpečnost
efektivita
klinické studie
komplikace diabetu
reálná klinická praxe
vildagliptin

Key words

actual clinical practice
clinical studies
complications of diabetes
effectiveness
safety
vildagliptin

Doručené do redakcie/

Received 17. 2. 2018

Prijaté po recenzii/

Accepted 5. 3. 2018

Abstrakt

Vildagliptin patří k moderním antidiabetikům inkretinové skupiny. Je to inhibitor enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), jehož efektivita a bezpečnost (včetně kardiovaskulární) je prokázána řadou preklinických, randomizovaných klinických i rozsáhlých mezinárodních observačních studií v reálné klinické praxi. Tyto účinky jsou ověřeny i u starých diabetiků 2. typu a diabetiků 2. typu s postižením ledvinových funkcí. V současnosti je ověřován jeho efekt u pacientů v časně fázi diabetu, který je klíčový pro další průběh diabetu s rozvojem pozdních komplikací.

Abstract

Vildagliptin is one of the modern antidiabetic drugs from the incretin group. It is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i) inhibitor, whose effectiveness and safety (including cardiovascular) have been proven in a number of preclinical, randomized clinical and large-scale international observation studies in clinical practice. These effects have also been verified in elderly patients with type 2 diabetes and in patients with type 2 diabetes a renal impairment. Currently its effect on patients in early stages of diabetes is being tested, which is essential for further course of diabetes with the development of late complications.

Úvod

Uplynulo už 90 let od doby, kdy J. La Barre a E.U. Still poprvé popsali fyziologický efekt chemické substance, která byla později pojmenována jako inkretin, který následně umožnil vyvinout nová účinná a bezpečná antidiabetika inkretinové skupiny. Inkretinová antidiabetika ovlivňují relativně nově odhalené patofyziologické procesy účastníci se na rozvoji trvalé hyperglykemické poruchy – diabetu 2. typu (DM2T) a související s účinky hormonu glukagonu podoného peptidu 1/glucagon-like peptid 1 (GLP1).

Vildagliptin je první inhibitor enzymu DPP4 (gliptin), který během posledních 20 let prošel širokým spektrem různých fází testování a v posledním decenniu je úspěšně používán v široké klinické praxi. Je tedy lékem, který umožňuje fyziologičtější přístup k léčbě DM2T a dobře reflektuje nové paradigma léčby DM2T.

Enzym DPP4 je zodpovědný za degradaci mnoha peptidů, včetně inkretinových hormonů, uvolňovaných endokrinními buňkami v tenkém střevě v reakci na příjem

potravy. Inkretinové hormony (GLP1 a glucose-dependent insulinotropic peptide/GIP) zvyšují sekreci inzulínu z B-buněk v závislosti na jídle, snižují sekreci glukagonu z A-buněk a mají řadu dalších příznivých efektů na hmotnost, krevní tlak a dalších. Po vyloučení do oběhu jsou enzymem DPP4 rychle odbourávány a inhibitory DPP4 jejich účinek prodlužují.

Za poslední léta bylo publikováno mnoho výsledků klinických studií, které účinnost a bezpečnost gliptinů ověřily a prokázaly. Gliptiny se tak staly standardním antidiabetikem používaným často jako druhé antidiabetikum při intenzifikaci léčby, pokud ke kompenzaci diabetu samotný metformin nestačí (nebo jako první lék v případě intolerance metforminu). Lze je také kombinovat se všemi ostatními antidiabetiky, včetně inzulínu. V současné době je vildagliptin používán ve více než 130 zemích a celkový program výzkumu a sledování vildagliptinu zahrnuje jak dobu diagnózy diabetu, tak i nejpokročilejších stadií diabetu, a navíc i skupinu diabetiků v seniorském věku.

Nové paradigma léčby DM2T a gliptiny

Gliptiny byly prvními antidiabetiky, u kterých požadovala FDA (Food and Drug Administration) i European Medicines Agency (EMA) průkaz kardiovaskulární (KV) bezpečnosti. Studie s vildagliptinem (přišel na trh jako první, před stanovením této podmínky) byly na rozdíl od ostatních gliptinů designovány tak, že umožnily systematickou metaanalýzu KV-bepečnosti ještě před jeho uvedením na trh.

Vildagliptin je vysoce selektivní DPP4 inhibitor s vysokou afinitou k lidské DPP4, přičemž inhibice je reverzibilní. Účinkuje dobře i při vystupňované inzulínové rezistenci, což může být významné při intenzifikaci léčby. Snižuje glykemickou variabilitu [1], významně snižuje i markery oxidačního stresu [2]. Ovlivnění markerů oxidačního stresu a aterosklerózy pravděpodobně souvisí s více vyrovnanou hladinou GLP1 a větší supresí glukagonu u vildagliptinu [3]. Vildagliptin v experimentu brání rozvoji dysfunkce mitochondrií v mozku, zvláště v hipokampu, a zlepšuje chování u krys s inzulínovou rezistencí. Snižuje oxidační stres, mírní poškození kognitivních funkcí a zlepšuje inzulínovou signalizaci v mozku [4]. Recentně byl v experimentu zjištěn jeho protektivní efekt proti kognitivnímu deficitu (redukci tau fosforylace a zvýšením exprese proteinu), který souvisí s plasticitou synapsí v hipokampu. To by mohl být klíčový mechanismus, kterým by se mohl vildagliptin uplatňovat v prevenci progresu Alzheimerovy demence [5] Vildagliptin podobně jako ostatní gliptiny neovlivňuje významněji hmotnost. Nedávná práce ale ukázala, že změna hmotnosti souvisí nepřímo s kompenzací diabetu (čím lepší glykovaný hemoglobin, tím větší pokles hmotnosti) [6]

Vildagliptin v léčbě starších diabetiků 2. typu

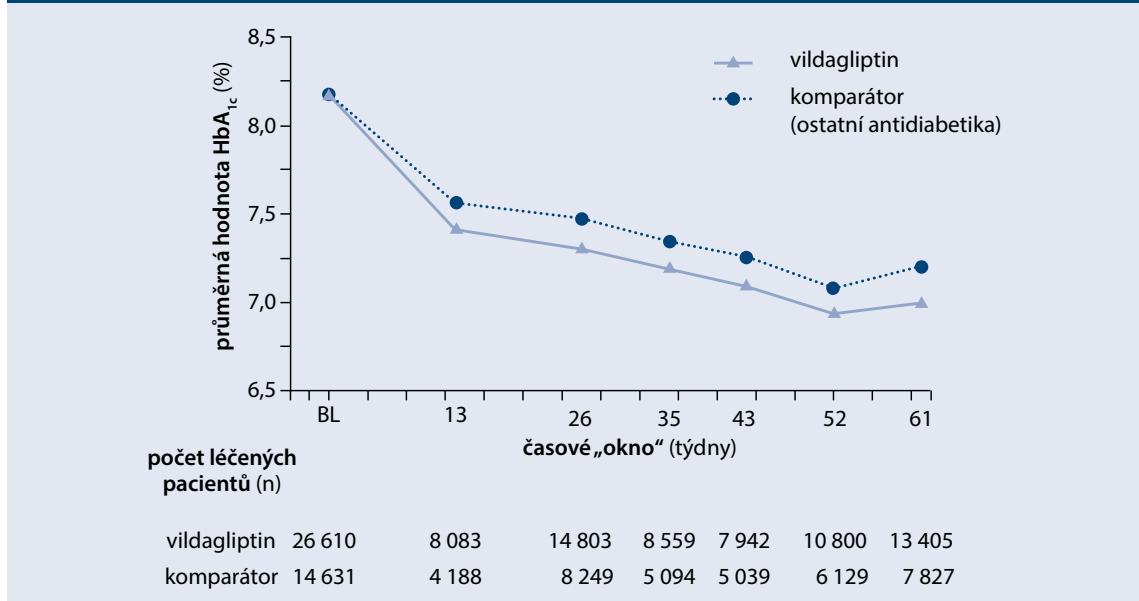
Více než třetina diabetiků ve světě je starších 65 let [7] a řada dalších uniká diagnóze diabetu. Velmi staří pacienti s vysokou prevalencí DM nejsou v těchto odhadech zahrnuti. Starší pacienti se zásadně liší od mladších v odpovědi na zevní i endokrinní stimuly. V dřívějších intervenčních klinických studiích nebyli starší pacienti zařazováni a nejsou zařazováni ani do klinických studií [8]

Studie INTERVAL (INDividualising Targets for Elderly patient using Vildagliptin as Add-on or Lone therapy) je nejrozsáhlejší studie s gliptiny u starších pacientů. Celý klinický program a jeho výsledky s vildagliptinem potvrzují účinnost a bezpečnost vildagliptinu od nově diagnostikovaného DM2T a v celém jeho dalším průběhu až do stáří. Ve studii INTERVAL byli zařazeni i staří pacienti (nejstaršímu bylo 97 let). Pacientům byl podle stupně jejich křehkosti stanoven cílový HbA_{1c} individuálně. Výsledky jasně ukázaly více než 3krát větší efekt i bezpečnost vildagliptinu při dosažení individuální hodnoty HbA_{1c} u starších pacientů ve srovnání s placebem bez významné souvislosti se stupněm křehkosti pacientů (graf 1) [9].

Vildagliptin a renální postižení u diabetiků 2. typu

Ve studii DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) se ukázalo, že každý druhý diabetik 2. typu má onemocnění ledvin [10]. U pacientů, dosud bez postižení ledvin, byla zjištěna vysoká prevalence normo-, mikro- a makroalbuminurie (51, 39, a 10 %). Víme, že prevalence

Graf 1 | Glykovaný hemoglobin u pacientů léčených vildagliptinem ve studii EDGE



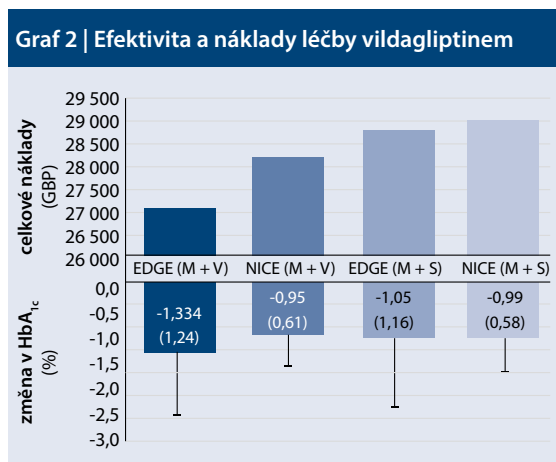
BL – výchozí hodnota/base line

mikroalbuminurie a snížení renálních funkcí jsou spojeny se zvýšeným KV-rizikem. Gliptiny jsou vhodnou alternativou pro pacienty, u nichž postižení ledvinných funkcí limituje výběr některých antidiabetik (metformin, sulfonyleurea, pioglitazon). Potvrdily to nejen farmakokinetické studie s vildagliptinem u poškození ledvinných funkcí v různých stádiích, včetně hemodialyzovaných pacientů [11], ale i klinické studie s vildagliptinem a ostatními gliptiny. Vildagliptin je dostatečně efektivní i bezpečný v jedné denní dávce 50 mg, redukce dávky je doporučena i u ostatních gliptinů s výjimkou linagliptinu (vyklučuje se játry). Podobně jako u ostatních gliptinů prokázala velká klinická randomizovaná studie příznivý vliv vildagliptinu oproti placebo na progresi poklesu glomerulární filtrace u pacientů s mírným ($-1,62$ vs $-1,80$ ml/min/ $1,73$ m²) i závažným ($-1,98$ vs $-2,44$ ml/min/ $1,73$ m²) postižením ledvin [12].

Metaanalýza s linagliptinem naznačila snížení mikroalbuminurie nezávisle na glykemii o 32 % [13] v důsledku přímého protizánětlivého účinku xantinového kruhu molekuly. Studie s vildagliptinem ukázala podobnou redukci (o 44 % během 8 týdnů). A podobně velké KV-studie s ostatními gliptiny ukázaly snížení mikroalbuminurie oproti placebo nezávisle na glykemii [14]. Mikroalbuminurie se snižuje pravděpodobně přímým ovlivněním GLP1 na renálních receptorech. Toto vysvětlení podporuje i výsledek klinické studie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) s agonistou GLP1 liraglutidem [15,16].

Gliptiny v reálné klinické praxi

Postupně se ukázalo, že závěry z randomizovaných klinických studií s gliptiny u přesně definované, početně omezené populace diabetiků je nutné ověřit v široké klinické praxi u konkrétních pacientů. Pacienti v randomizovaných studiích a jejich sledování neodpovídají vždy běžné praxi (včetně například pacientů starých, s různými dlouhým trváním diabetu, různými komorbiditami).



M – metformin S – sulfonyleurea EDGE – Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin study NICE – National Institute for Health and Care Excellence

První nejrozsáhlejší studie z reálné praxe s vildagliptinem studie EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin study) zahrnuje více než 45 000 pacientů ze 17 zemí [17]. Všichni pacienti užívali metformin a potřebovali intenzifikovat léčbu, aby dosáhli cílového glykovaného hemoglobinu stanoveného individuálně na základě klinické rozvahy lékaře. Byli srovnáváni pacienti užívající sulfonyleureu nebo pioglitazon a pacienti užívající vildagliptin (případně fixní kombinaci metforminu a vildagliptinu). Pacienti s vildagliptinem měli po roce o 1,19 % nižší HbA_{1c} a superiorita vildagliptinu byla potvrzena na konci i v průběhu sledování. Možným vysvětlením tohoto rozdílu od randomizovaných klinických studií je v praxi pomalejší titrace sulfonyleurey a nonadherence pacientů k léčbě z obavy před hypoglykemií. Studie zahrnuje data z různých regionů (Evropa, Centrální a Latinská Amerika, Asie, Střední Východ), a tak výsledek dokazuje účinnost i bezpečnost vildagliptinu v široké reálné klinické praxi i z hlediska odlišností pacientů v různých regionech světa (graf 2).

Perspektiva gliptinů a jejich pozice v moderní antidiabetické léčbě

VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of T2DM) je pětiletá studie s očekávaným ukončením v roce 2019. Do studie je zařazeno více než 2 000 pacientů s nově diagnostikovaným nebo krátce trvajícím (do 24 měsíců od diagnózy) DM2T a mírnou hyperglykemií (HbA_{1c} 6,5 až 7,5 % DCCT), u nichž se porovnává efekt časně léčby kombinace metforminu a vildagliptinu nebo metforminu a placebo [18]. Tato studie je velmi důležitá, protože dnes je naprosto jasné, že včasná a bezpečná léčba diabetu je základem prevence pozdních diabetických komplikací. Ty jsou stále přetrvávajícím základním problémem diabetu. Mikrovasikulární komplikace (například diabetická retinopatie), postihuje 75 % diabetiků 2. typu s trváním DM déle než 20 let [19]. Každý druhý diabetik s DM2T umírá na kardiovaskulární komplikace [20].

Značná část diabetiků 2. typu nedosahuje stále žádoucích cílových hodnot HbA_{1c}, krevního tlaku a lipidového spektra. Evropské studie CODE-2 (1998–1999) a PANORAMA (2009) odhalily, že 61 % diabetiků 2. typu nedosáhlo HbA_{1c} < 6,5 % dle DCCT a podíl diabetiků s HbA_{1c} < 7 % DCCT nedosahovalo ani celých 40 % [21,22]. Tento nepříznivý stav dosud přetrvává [23, 24].

Adherenci k léčbě, kvalitu života a optimální kompenzaci diabetu významně komplikují hypoglykemie. Jsou závažnou příčinou špatné kompenzace diabetu a vyšší morbidity a mortality diabetiků [25,26] a vedou ke zvyšování hmotnosti v průběhu antidiabetické léčby. Přitom již relativně malé snížení hmotnosti (0,5 až 4,0 kg) je spojeno se snížením mortality [27].

Vildagliptin jako zástupce skupiny inhibitorů DPP4 je lék efektivní, který v široké klinické praxi významně snižuje HbA_{1c}, nevystavuje pacienta riziku hypoglykemie a neovlivňuje jeho hmotnost. Je tedy i bezpečný.

Závěr

Inhibitory DPP4 (gliptiny) se během posledního desetiletí staly samozřejmou součástí léčby během celého průběhu DM2T. Jejich důležité místo je zejména v časném stadiu DM2T. Rozšíření gliptinů do běžné klinické praxe umožnilo spolu s dalšími novými antidiabetiky změnu glukocentrického přístupu k léčbě DM2T. Nový přístup zohledňuje složité patofyziologické vazby u DM2T. Preklinické, mezinárodní klinické randomizované i observační rozsáhlé studie přímo v reálné klinické praxi potvrdily efektivitu a bezpečnost (včetně kardiovaskulární) gliptinů [28].

Gliptiny umožňují i snadnější realizaci dnes tak žádané individualizace léčebných cílů, včetně bezpečné a účinné léčby pacientů starších i velmi starých, jejichž počet celosvětově roste, i pacientů s renálním či kardiovaskulárním postižením. Jejich průkopníkem byl vildagliptin, s nímž jsou tak nejdelší klinické zkušenosti v reálné klinické praxi i u pacientů s postižením ledvin a u pacientů starých.

Literatura

1. Marfella R, Barbieri M, Grella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 79–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004>>.
2. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2076–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0199>>. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(2): 587.
3. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 349–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.018>>.
4. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M et al. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med* 2013; 16(90): 277–286.
5. Ma QH, Jiang LF, Mao JL et al. Vildagliptin prevents cognitive deficits and neuronal apoptosis in a rat model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep* 2018; 17(3): 4113–4119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.8289>>.
6. Blüher M, Schweizer A, Bader G et al. Changes in body weight after 24 weeks of vildagliptin therapy as a function of fasting glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 661–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.573608>>.
7. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. International Diabetes Federation: 2013. ISBN 2–930229–86–1. Dostupné z WWW: <www.ifa-ifu.org/wp-content/uploads/2014/02/IDF-Guideline-for-Older-People.pdf>.
8. Konrat C, Boutron I, Trinquart L et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 2012; 7:e33559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033559>>.
9. Strain WD, Agarwal AS, Paldanius PM. Individualizing treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes: factors influencing clinical decision making in the 24-week, randomized INTERVAL study. *Aging (Albany NY)* 2017; 9(3): 769–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.101188>>.
10. Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006; 69(11): 2057–2063. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000377>>.

11. He YL, Kulmatycki K, Zhang Y et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51(9):693–703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CP201885>>.
12. Kothny W, Shao Q, Groop PH et al. 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): 1032–1039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x>>.
13. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3460–3468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0323>>.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
15. Monami M, Ahren B, Dicembrini I et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 112–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12000>>.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
17. Mathieu C, Barnett AH, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract* 2013; 67(10): 947–956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12252>>.
18. VERIFY: A study to compare combination regimen with vildagliptin & metformin versus metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01528254. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528254>>.
19. [World Health Organization (WHO)]. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus 2017. WHO: 2017. ISBN 9789241547123. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/blindness/en/>>.
20. [World Health Organization (WHO)]. Diabetes Fact Sheet. 2018. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/mediacentre>>.
21. Liebl A, Mata M, Eschwège E. [ODE-2 Advisory Board]. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7 Suppl 1): S23–28.
22. de Pablos-Velasco P, Bradley P, Eschwège E et al. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): Abstract 1012.
23. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1613–1624. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMsa1213829>>. Erratum in *N Engl J Med*. 2013; 369(6): 587.
24. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1): 47–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12119>>.
25. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1737–1743.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [The ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
27. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1499–1504.
28. Ten Years of Vildagliptin. *European Endocrinology* 2017; 13(2): 54–72.