

Magdalena Kujawska-Łuczak<sup>1</sup>,  
Karolina Hoffmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych  
i Nadciśnienia Tętniczego,  
Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
<sup>2</sup>Oddział Nadciśnienia Tętniczego  
i Zaburzeń Metabolicznych,  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego,  
Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Wildagliptyna w terapii cukrzycy typu 2 — od teorii do praktyki klinicznej

### Wildagliptin in type 2 diabetes therapy — from theory to clinical practice

#### STRESZCZENIE

Inhibitory dipeptydylopeptydazy to nowa klasa leków przeciwhiperglykemicznych o unikalnym działaniu inkretynowym. Wildagliptyna, jeden z przedstawicieli tej grupy, skutecznie poprawia kontrolę glikemii, zarówno w zakresie glikemii na czczo, jak i poposiłkowej, czego następstwem jest istotna redukcja hemoglobiny glikowanej. Charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, w tym nieznacznym ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała. Zalecana jest głównie w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym cukrzycy typu 2 (dodana do metforminy, pochodnej sulfonylomocznika i/lub insuliny). Może być stosowana w umiarkowanej niewydolności nerek. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 1, 34–42)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, inhibitory dipeptydylopeptydazy

#### ABSTRACT

The dipeptidyl peptidase inhibitors are a new class of anti-hyperglycaemic agents with unique incretin action. Wildagliptin, representative of this group, effectively improves glycaemic control, reducing both fasting and postprandial glucose levels to lower HbA1c levels. It is characterized by safe adverse event profile with apparently low risk of hypoglycemia and without weight gain. It is recommended generally in type 2 diabetes monotherapy, combination therapy (in addition to metformin, sulphonylurea and/or insulin). It may be used in moderate stage of renal failure. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 1, 34–42)

**Key words:** type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń, Metabolicznych i Nadciśnienia  
Tętniczego UM  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań  
e-mail: magaluczak@wp.pl

Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 2081-2450

#### PRZYPADK 1 — NIESKUTECZNOŚĆ DOTYCHCZASOWEGO LECZENIA SKOJARZONEGO METFORMINĄ I MIESZANKĘ INSULINOWĄ

Do diabetologa na pierwszą wizytę zgłosiła się chora, lat 63, z cukrzycą typu 2, rozpoznaną przed 8 laty w przypadkowych

okolicznościach. Dotychczas leczyła się u lekarza rodzinnego.

Obecnie zgłasza następujące dolegliwości: senność, wzmożone pragnienie, przyrost masy ciała w ostatnim roku o około 6 kg. Dotychczas stwierdzone

powikłania cukrzycy: makulopatia, obwodowa polineuropatia czuciowa. Choroby współistniejące to nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia mieszana. Pacjentka stosuje następujące leki: metforminę 3 × 850 mg, mieszanka analogowa 30/70 w 3 wstrzyknięciach w dawkach 34–10–24 j. (= 68 j.), ramipril 10 mg 1 × 1, atorwastatynę 20 mg 1 × 1, kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 × 1, okresowo używa ketoprofen. Pacjentka nie pracuje, jest na emeryturze (była nauczycielką matematyki w gimnazjum), mieszka z rodziną, opiekuje się wnuczką. Nie pije alkoholu, nie pali papierosów.

W badaniu przedmiotowym zwracają uwagę następujące nieprawidłowości: masa ciała 80,2 kg z otyłością brzuszna — BMI (*body mass index*) 32,1 kg/m<sup>2</sup>, obwód pasa 96,5 cm, ciśnienie tętnicze RR — 155/95 mm Hg, czynność serca 92/min, zaburzenia czucia dotyku i wibracji w obrębie obu stóp.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: HbA1c 8,6%. Dobowy profil glikemii przedstawiono w tabeli 1.

Kreatynina 0,9 mg/dl, eGFR 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wyliczony wg MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]), przed kilkoma miesiącami podobny wynik, badanie ogólne moczu — bez zmian, albuminuria 60 mg/dobę, gospodarka lipidowa: cholesterol całkowity (TC, *total cholesterol*) 265 mg/dl, cholesterol frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoproteins cholesterol*) 40 mg/dl, triglicerydy (TG, *triglycerides*) — 190 mg/dl, cholesterol frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoproteins cholesterol*) wyliczony 187 mg/dl, AST (*aspartate aminotransferase*) — 54 U/l, ALT (*alanine aminotransferase*) — 68 U/l. Na dzień badania stwierdzono wysiękową postać makulopatii

obu oczu. W EKG opisano rytm zatokowy miarowy 80/min, lewogram, cechy przerostu lewej komory serca. W wykonanym USG tętnic szyjnych i kręgowych — zwężenie prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej do 60%, lewej do 30%.

Podsumowanie głównych problemów klinicznych:

1. wieloletnia cukrzyca typu 2 skojarzona z otyłością, źle wyrównana metabolicznie,
2. obecność przewlekłych powikłań: przewlekłej choroby nerek w stadium 2., neuropatii obwodowej i makulopatii,
3. istotny przyrost masy ciała
4. konieczność utrzymania dotychczasowego modelu leczenia: insulinoterapia w modelu 2 wstrzyknięcia mieszanki analogowej, połączona z metforminą,
5. nadciśnienie tętnicze źle kontrolowane,
6. hiperlipidemia mieszana.

U chorej rozważano następujące modyfikacje leczenia:

— utrzymanie terapii metforminą + mieszanką analogową:

- zwiększenie dawki metforminy do dawki maksymalnej 3 × 1000 mg,
- dodanie kolejnego leku doustnego, np. akarbozy,

— metformina + insulinoterapia w modelu *bazal-bolus* (chora nie wyraziła zgody na bardziej intensywny model insulinoterapii),

— metformina + mieszanka analogowa + analog GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Chora odrzuciła tę propozycję jako zbyt kosztowną.

Z uwagi na sprawowanie opieki nad wnuczką i brak możliwości częstej samokontroli

▶▶ Wieloletnia cukrzyca typu 2 skojarzona z otyłością, źle wyrównana metabolicznie ◀◀

▶▶ Obecność przewlekłych powikłań: przewlekłej choroby nerek w stadium 2., neuropatii obwodowej i makulopatii ◀◀

▶▶ Istotny przyrost masy ciała ◀◀

Tabela 1

Dobowy profil glikemii pacjentki 1

Godzina	8.00	10.30	13.30	16.00	18.30	21.00	24.00	3.30	6.30
Glikemia mg%	148	232	171	196	163	194	182	161	150

**Tabela 2**

**Dobowy profil glikemii pacjentki 1 podczas wizyty kontrolnej**

Godzina	8.00	10.30	13.30	16.00	18.30	21.00	24.00	3.30	6.30
Glikemia mg%	124	137	148	160	130	139	141	135	130

▶▶ Dołączenie wildagliptyny w postaci preparatu wildagliptyna/metformina 50/850 mg i 50/1000 mg 2 × dziennie do stosowanej terapii mieszanką analogową i metforminą u pacjentki z cukrzycą typu 2 niewyrównaną metabolicznie, przewlekłą chorobą nerek w stadium 2/3 spowodowało poprawę wyrównania metabolicznego HbA1 o 1,1%, i redukcję dawki insuliny o 18 j. ◀◀

zaproponowano model: metformina w dawce 3 × 850 mg + mieszanka analogowa 30/70 + antagonistą DPP-4 (wildagliptyna), chorą przeszkolono ponownie w zakresie diety.

Szczegółowe pisemne wytyczne zalecały stosowanie: Eucreas® 50 mg/850 mg 2 × 1 do śniadania i kolacji oraz metforminę 850 mg 1 × 1 do obiadu, stosowanie mieszanki analogowej 30/70 początkowo przed śniadaniem 34 j., przed obiadem: 10 j., przed kolacją: 24 j., ramipril 1 × 10 mg, amlodypina 1 × 5 mg, ASA (*ecetylosalicylic acid*) 1 × 75 mg, atorwastatyna 1 × 40 mg, kwas alfa-liponowy 1 × 600 mg. Dieta redukcyjna 1500 kcal 3 posiłki/dobę.

Podczas wizyty kontrolnej nieco zmodyfikowano terapię, zalecając Eucreas® 50 mg/1000 mg 2 × 1 do śniadania i kolacji, utrzymując metforminę 850 1 × 1 do obiadu, i zmniejszono dawki mieszanki analogowej 30/70 30 j. przed śniadaniem, 8 j. przed obiadem, przed kolacją 20 j.

Na kolejnej wizycie pacjentka ważyła 77,9 kg; w wykonanych kontrolnych badaniach laboratoryjnych określono ponownie profil glikemii (tab. 2).

Pozostałe wyniki to: HbA1c 7,4%, TC 190 mg/dl, HDL-C 37 mg/dl, TG 152 mg/dl, LDL-C (wyliczony) 123 mg/dl, ALT 46 U/, kreatynina 0,92 mg/dl. Utrzymano stosowanie diety redukcyjnej 1500 kcal 3 posiłki/dobę. Po raz kolejny zmniejszono dawki mieszanki analogowej 30/70 do 50 j./dobę. (28 j. przed śniadaniem, 6 j. przed obiadem, 16 j. przed kolacją. Utrzymano terapię preparatem Eucreas® 50 mg/1000 mg 2 × 1 do śniadania i kolacji, metforminą 850 1 × 1 do obiadu.

**Wnioski**

Dołączenie wildagliptyny w postaci preparatu wildagliptyna/metformina 50/850 mg i 50/1000 mg 2 × dziennie do stosowanej terapii mieszanką analogową i metforminą u pacjentki z cukrzycą typu 2 niewyrównaną metabolicznie, przewlekłą chorobą nerek w stadium 2/3 spowodowało:

- poprawę wyrównania metabolicznego HbA1 o 1,1%,
- redukcję dawki insuliny o 18 j.!,
- spadek masy ciała 3,3 kg (co umożliwiło zmniejszenie dawki insuliny),
- wyjście z „błędnego koła”,
- położenie nacisku na bezpieczeństwo i wygodę (liczba tabletek pozostała taka sama).

**PRZYPADEK 2 — NIESKUTECZNOŚĆ DOTYCHCZASOWEGO LECZENIA METFORMINĄ W MONOTERAPII**

Mężczyzna (D.K., lat 33) zgłosił się do Poradni Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego z powodu wysokich wartości glikemii w pomiarach ambulatoryjnych oraz w celu redukcji masy ciała.

Podaje, że choruje na cukrzycę typu 2 od 5 lat, w samokontroli glikemia na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) 130–140 mg/dl, glikemia poposiłkowa (PPG, *postprandial plasma glucose*) 160–200 mg/dl, leczony dotychczas metforminą 1000 mg 3 × dziennie. Ponadto, w wywiadzie otyłość od 5 lat (gwałtowny przyrost masy ciała po zaprzestaniu palenia papierosów), dyslipidemia (leczona fenofibratem 215 mg 1 × dziennie) oraz nadciśnienie tętnicze, rozpoznane i leczone od około 4 lat, ak-

tualnie ramiprylem 5 mg i nebiwololem 5 mg. Pacjent podaje, że nie mierzy regularnie ciśnienia tętniczego, ale uważa, że w pojedynczych pomiarach miał zawsze prawidłowe wartości.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych: sód 136 mmol/l, potas 4,8 mmol/l, TC 275 mg/dl, TG 460 mg/dl, ALT 26 IU/l, glukoza na czczo 129 mg/dl, HbA1c 7,8%. W badaniu przedmiotowym: stan ogólny dobry, ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) 128/72 mm Hg, czynność serca miarowa 88/min, płuca — obustronnie szmer pęcherzykowy prawidłowy, masa ciała 110,6 kg, wzrost 1,82 m, BMI 33,4 kg/m<sup>2</sup>, obwód pasa 107 cm, obwód bioder 113 cm, wskaźnik talia-biodro (WHR, *waist-to-hip ratio*) 0,94.

Przeprowadzono edukację w zakresie stylu życia, akcentując rolę przestrzegania diety cukrzycowej i regularnego, umiarkowanego wysiłku fizycznego. Zmodyfikowano farmakoterapię, dołączając glimepiryd 2 mg rano oraz atorwastatynę 40 mg wieczorem. Zalecono także prowadzenie dzienniczka ciśnień oraz glikemii, konsultację dietetyczną oraz zlecono kontrolne badania laboratoryjne przed następną wizytą za 3 miesiące.

Pacjent zgłosił się na pilną wizytę w Poradni Zaburzeń Metabolicznych po około 5 tygodniach z powodu kilku epizodów objawowej hipoglikemii oraz bólów brzucha, które kojarzył z włączonym glimepirydem. Z tego powodu lek został odstawiony przez pacjenta na kilka dni przed wizytą. W dzienniczku glikemii poza epizodami hipoglikemii, PPG nadal > 160 mg/dl. Domowe BP stabilne, około 120–130/70–80 mm Hg. Pacjent potwierdził, że nie skorzystał jeszcze z konsultacji dietetycznej. W badaniu przedmiotowym stan pacjenta porównywalny do oceny klinicznej na poprzedniej wizycie. Zmodyfikowano farmakoterapię, dołączając wildagliptynę w dawce 50 mg 2 × dziennie.

Po kolejnych 7 tygodniach, na trzeciej wizycie w poradni, pacjent podał, że czuje się bardzo dobrze, wartości FPG mieściły się w granicach 90–105 mg/dl, PPG 130–150 mg/dl. Ponadto zgłosił, że był na wizycie u mgr dietetyki i zaczął skrupulatnie przestrzegać zalecanej diety, a także zwiększył aktywność fizyczną (marsz, jazda na rowerze — co najmniej 1 godz. przeciętnie 4 razy w tygodniu). W wykonanych w dniu wizyty badaniach laboratoryjnych: TC 5,87 mmol/l, HDL-C 1,04 mmol/l, LDL-C 4,16 mmol/l, TG 1,94 mmol/l, ALT 89 IU/l, kreatynina 93 umol/l, HbA1c 6,6%, hsCRP (*high sensitivity c-reactive protein*) 3,4%. Na podstawie badania przedmiotowego stwierdzono spadek masy ciała o 1,6 kg w stosunku do wyjściowej wartości (aktualna masa ciała 109 kg).

Zmniejszono dawkę fenofibratu do 160 mg, atorwastatyny do 20 mg oraz metforminy do 2 g/dobę. Zaproponowano pacjentowi uproszczenie schematu leczenia poprzez wdrożenie terapii łączonej wildagliptyną/metforminą (tabl. 50 mg/1000 mg 2 × dziennie), na którą pacjent wyraził zgodę. Wyznaczono termin kolejnej wizyty za 3 miesiące.

#### WNIOSKI

Dołączenie do metforminy wildagliptyny w dawce 50 mg 2 × dziennie, a następnie zastosowanie leku złożonego wildagliptyna/metformina 50/1000 mg 2 × dziennie, przy równoczesnej istotnej modyfikacji stylu życia w zakresie diety i aktywności fizycznej, u pacjenta z cukrzycą typu 2 niewyrównaną metabolicznie i otyłością spowodowało:

- poprawę wyrównania metabolicznego HbA1 o 1,2%,
- spadek masy ciała o 1,6 kg w ciągu 7 tygodni terapii,
- uproszczenie schematu dawkowania (2 tabl. na dobę).

► Zastosowanie leku złożonego wildagliptyna/metformina 50/1000 mg 2 × dziennie spowodowało poprawę wyrównania metabolicznego HbA1 o 1,2%, spadek masy ciała o 1,6 kg w ciągu 7 tygodni terapii ◀◀

▶▶ U podstaw działania hipoglikemizującego inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4), leży wzrost stężenia hormonów inkretynowych: aktywnego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) ◀◀

▶▶ Wyniki badań wskazują, że stosowanie inhibitorów DPP-4 jest skuteczną metodą leczenia cukrzycy typu 2 ◀◀

## PODSTAWY PATOFIZJOLOGICZNE ORAZ DOWODY Z BADAŃ KLINICZNYCH DOTYCZĄCE STOSOWANIA WILDAGLIPTYNY

### Mechanizm działania wildagliptyny

Zasadniczym mechanizmem, który leży u podstaw działania hipoglikemizującego inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4), jest wzrost stężenia hormonów inkretynowych: aktywnego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i glukozozależnego polipeptydu insulintropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) w następstwie spożycia posiłku [1]. Kluczowym efektem jego działania jest pobudzenie komórek  $\beta$  trzustki i poprawa sekrecji insuliny. Zaobserwowano także zmniejszenie stosunku proinsulina/insulina [2]. Po zahamowaniu DPP-4 uzyskano zarówno obniżenie glikemii na czczo, jak i poposiłkowych, a dobowy profil glikemii został obniżony przeciętnie o 1 mmol/l [3]. Niemniej ważna jest supresja komórek  $\alpha$  trzustki, prowadząca do zmniejszenia sekrecji glukagonu, z następczą redukcją wątrobowej produkcji glukozy [4]. Istotnym pozatrzustkowym efektem działania GLP-1 są: opóźnienie opróżniania żołądka i supresja apetytu.

Trudnością w bezpośrednim wykorzystaniu GLP-1 w terapii był fakt, że ulega on szybko (po ok. 2 min) inaktywacji pod wpływem działania DPP-4. Prace badawcze doprowadziły zarówno do opracowania leków zbliżonych strukturą do GLP-1, ale odpornych na działanie DPP-4 (eksenatyd, liraglutyd, taspoglutyd i in.), jak i uzyskania preparatów blokujących DPP-4, tak zwanych gliptyn (wildagliptyna, sitagliptyna, saxagliptyna, linagliptyna i alogliptyna). Wyniki badań na gryzoniach wykazały, że dwie z wymienionych gliptyn, sitagliptyna i wildagliptyna, doprowadzają do zwiększenia masy komórek  $\beta$  trzustki i zapobiegają ich apoptozie [5]. Ponadto, badając zjawisko insulinooporności, zarówno metodą kłamry euglikemicznej, jak i testami po-

średnio oceniającymi insulinowrażliwość, stwierdzono, że hamowanie DPP-4 powoduje wzrost insulinowrażliwości [6]. Fakt ten tłumaczy się między innymi zmniejszeniem stężenia glukagonu.

### Działanie hipoglikemizujące wildagliptyny

Wyniki badań wskazują, że stosowanie inhibitorów DPP-4 jest skuteczną metodą leczenia cukrzycy typu 2. W opublikowanej w 2009 roku metaanalizie 41 badań klinicznych inhibitory DPP-4 w stosunku do placebo powodowały istotny spadek stężenia hemoglobiny glikowanej (-0,68% [-1,57; 0,21] w pracach niepublikowanych, -0,70% [-0,080; -0,50] w pracach publikowanych) [7]. W analizie wyników 5 badań klinicznych, w których uczestniczyło 1569 pacjentów, 24-tygodniowa terapia wildagliptyną spowodowała spadek hemoglobiny glikowanej o 1,0%. Większe korzyści odnieśli pacjenci z wyższą wyjściową hemoglobiną glikowaną oraz osoby otyłe [8], zaś skuteczność leczenia hipoglikemizującego była podobna u osób starszych i młodszych (-1,2% v. -1,0%).

Wildagliptyna okazała się skutecznym lekiem w połączeniu z insulinoterapią. W jednym z badań wildagliptynę (lub placebo) dołączono do istniejącej terapii insuliną u pacjentów z długim wywiadem cukrzycowym (śr. 15 lat), stosujących insulinę ponad 6 lat. Wyjściowe stężenia hemoglobiny glikowanej wskazywały na złą kontrolę metaboliczną cukrzycy (7,5–11,0%). Po 24 tygodniach leczenia stężenia hemoglobiny glikowanej w grupie stosującej wildagliptynę spadły o 0,5%, przy niewielkim, porównywalnym z grupą przyjmującą placebo, wzroście masy ciała oraz niższym niż w grupie przyjmującej placebo ryzyku hipoglikemii. Korzystne działanie wildagliptyny z zakresie niskiego ryzyka hipoglikemii utrzymywało się podczas kontynuacji obserwacji przez kolejne 28 tygodni [9]. Wynik kolejnego badania potwierdził bezpieczeństwo wildagliptyny dołączonej

do insulinoterapii i terapii metforminą. W badaniu uczestniczyło 449 pacjentów z 13-letnim czasem trwania cukrzycy typu 2, stosujących insulinę bazową lub mieszaną (średnia dawka insuliny wynosiła 41 j./dziennie i — co istotne — nie była zmieniana podczas trwania obserwacji). Po 24 tygodniach stężenie hemoglobiny glikowanej spadło o 0,8%, podczas gdy w grupie placebo nie obserwowano istotnej zmiany. Co więcej, mimo niższych wartości glikemii w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu z placebo, nie stwierdzono ani wyższego ryzyka hipoglikemii (8,4 v. 7,2%), ani istotnego przyrostu masy ciała (+0,1 kg v. -0,4 kg) [10]. Wildagliptyna okazała się bezpiecznym lekiem w terapii pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (stadium 3 i 4). W 24-tygodniowym badaniu wildagliptynę dołączono do istniejącej terapii przeciwhiperglykemicznej. W grupach z umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek uzyskano porównywalny spadek hemoglobiny glikowanej (-0,5% v. -0,6%). W obu grupach uzyskano też porównywalny z placebo odsetek hipoglikemii i innych zdarzeń niepożądanych, także poważnych, w tym zgonów. Autorzy podkreślają bezpieczeństwo i skuteczność powyższej terapii [11, 12].

#### **MIEJSCE GLIPTYN W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2 WEDŁUG WYTTCZYNYCH PTD Z 2013 ROKU**

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę, pierwszym etapem leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą lub — u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — pochodną sulfonilomocznika (PSM) [13]. W przypadku nietolerancji metforminy istnieje możliwość stosowania PSM lub niektórych inhibitorów DPP-4, w zgodności ze wskazaniami rejestracyjnymi umożliwiającymi stosowanie danego preparatu w monote-

rapii. Wytyczne wskazują, że w takiej sytuacji klinicznej należałoby preferować inhibitory DPP-4 u osób otyłych, u pacjentów mających duże ryzyko związane z występowaniem epizodów hipoglikemii oraz u osób z upośledzoną funkcją nerek. Kolejnym etapem leczenia cukrzycy typu 2 jest terapia skojarzona, zasadniczo w postaci dwóch opcji: albo metformina plus PSM lub metformina plus lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), albo metformina z dwoma lekami o różnych mechanizmach działania (PSM lub lek inkretynowy lub akarboza). Autorzy wytycznych wskazują także na możliwość bezpośredniego przejścia z etapu pierwszego do trzeciego (insulinoterapia prosta), czyli dołączenia insuliny bazowej (insulina NPH [*neutral protamine Hagedorn*], analog długodziałający) do metforminy. Etap czwarty obejmuje insulinoterapię złożoną: insulinoterapia 2 × dziennie (bazalna lub mieszaną) lub intensywna insulinoterapia, z ewentualną kontynuacją metforminy, szczególnie przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

#### **SKOJARZONA TERAPIA METFORMINA I WILDAGLIPTYNA**

Skuteczność terapii z wykorzystaniem wildagliptyny i jej bezpieczeństwo były przedmiotem wielu badań i zostały szeroko omówione w piśmiennictwie poświęconym leczeniu cukrzycy typu 2 [14]. Miejsce gliptyn w terapii skojarzonej cukrzycy wysoko pozycjonują zarówno omówione powyżej polskie wytyczne, jak i aktualne wspólne zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą z 2012 roku [13, 15]. Spośród wielu badań, szczególnie wartym zauważenia ze względu na znaczną reprezentatywność, jest badanie kohortowe EDGE (*Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and metformin*), które objęło ponad 29 000 pacjentów w 27 krajach, zróżnicowanych pod względem kulturowym, so-

►► W przypadku nietolerancji metforminy istnieje możliwość stosowania PSM lub niektórych inhibitorów DPP-4, w zgodności ze wskazaniami rejestracyjnymi umożliwiającymi stosowanie danego preparatu w monoterapii ◀◀

►► Wytyczne wskazują, że w takiej sytuacji klinicznej należałoby preferować inhibitory DPP-4 u osób otyłych, u pacjentów mających duże ryzyko związane z występowaniem epizodów hipoglikemii oraz u osób z upośledzoną funkcją nerek ◀◀

cyjnym i ekonomicznym. Wykazano w nim istotnie większą skuteczność terapeutyczną (przy zbliżonych efektach ubocznych) wildagliptyny w porównaniu z PSM, glitazonami, glinidami, inhibitorami  $\alpha$ -glukozydazy i metforminy, w zakresie osiągnięcia celu badania, którym było obniżenie HbA<sub>1c</sub> o ponad 0,3% bez niekorzystnych działań ubocznych. Badacze dołożyli wszelkich starań, by uwzględnić wszystkie objawy niepożądane ujętych w badaniu doustnych leków przeciwcukrzycowych. W takiej konstelacji wildagliptyna, mająca również działania niekorzystne, wykazała się jednak na tyle dużą efektywnością, że przeważała zanotowane objawy uboczne w największej grupie uczestników badania [16].

W badaniach z wykorzystaniem wildagliptyny zwraca się uwagę zwłaszcza na rzadsze epizody hipoglikemii w trakcie terapii tym lekiem, zwłaszcza w porównaniu z leczeniem PSM. W jednym z nich dokonano porównania efektywności 2-letniej monoterapii wildagliptyną bądź gliklazydem, stwierdzając *non inferiority* wildagliptyny w zakresie efektu hipoglikemizującego i korzyści w postaci mniejszego przyrostu masy ciała i mniejszej częstości niedocukrzeń [17]. Także Ferranini i wsp., porównując skuteczność dołączenia wildagliptyny przy nieskuteczności metforminy z dołączeniem glimepirydu, stwierdzili zbliżoną efektywność w zakresie redukcji glikemii, przy mniejszej częstości działań niepożądanych, w tym niedocukrzeń oraz braku przyrostu masy ciała po stosowaniu wildagliptyny [18]. Różnice w częstości powodowania niedocukrzeń przez PSM i gliptyny są związane z innym mechanizmem stymulacji sekrecji insuliny z komórki beta. Aktywny glukagonopodobny peptyd-1 działa stymulująco na insulinemię poprzez własny receptor i ten efekt zależy od poziomu glikemii, natomiast w przypadku PSM, działających poprzez receptor sprzężony z kanałem potasowym, dochodzi do zwiększenia insulinemii niezależnie

od wartości glikemii. Wildagliptyna, stymulując GLP-1, wykazuje działanie adekwatne do aktualnej glikemii, przez co ryzyko hipoglikemii jest dużo mniejsze. W ten sam sposób wyjaśnia się zjawisko przyrostu masy ciała po PSM, które wynika z generowanej przez tę grupę leków hiperinsulinemii, sprzyjającej otyłości [14].

W drugim z prezentowanych przypadków dodanie wildagliptyny do metforminy wyeliminowało epizody hipoglikemii zgłaszane podczas leczenia skojarzonego metforminą i PSM, a także w sposób znaczący poprawiło wyrównanie metaboliczne chorego, co także znajduje potwierdzenie w dostępnej literaturze. Bosi i wsp. pacjentom nieskutecznie leczonym metforminą w monoterapii, dodali wildagliptynę, co wyraźnie poprawiło parametry wyrównania glikemii na czczo i zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> [19]. Taką samą skuteczność wildagliptyny i metforminy w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> stwierdzili Schweizer i wsp., którzy wykazali, że stało się to przy istotnie statystycznie mniejszej częstości objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego po wildagliptynie (21,8% v. 43,7%,  $p < 0,001$ ) [20]. Ciekawy aspekt socjoekonomiczny terapii łączonej wildagliptyną/metforminą analizowano w badaniu Genovese i wsp., wykazując jej przewagę w zakresie obniżania kosztów pośrednich, związanych z absencją chorobową, obniżoną produktywnością pacjentów i koniecznością dodatkowego korzystania przez nich ze świadczeń medycznych. Autorzy stwierdzili również poprawę jakości życia pacjentów leczonych preparatem łączonym wildagliptyny z metforminą [21].

#### WSKAZANIA REJESTRACYJNE DO STOSOWANIA WILDAGLIPTYNY ORAZ PREPARATU ZŁOŻONEGO WILDAGLIPTYNA/METFORMINA

Wskazania do stosowania produktu Eucreas® (wildagliptyna/metformina) obejmują leczenie cukrzycy typu 2:

- u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli gli-

kemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek;

- w skojarzeniu z PSM (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u dorosłych pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i PSM;
- w skojarzeniu z insuliną (w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce oraz metformina w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Charakterystyka produktu leczniczego Eucreas® zaleca również następujące dawkowanie: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej — insuliny z metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta [22].

Charakterystyka produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna) mówi również o braku konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 50$  ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*), zalecana dawka produktu leczniczego Galvus® to 50 mg raz na dobę [23].

## PODSUMOWANIE

Wildagliptyna, inhibitor dideptydylopeptydazy-4, jest nowoczesnym lekiem skutecznie poprawiającym kontrolę glikemii, zarówno w zakresie glikemii na czczo,

jak i poposiłkowej, czego następstwem jest istotna redukcja hemoglobiny glikowanej. Charakteryzuje się bezpiecznym profilem tolerancji, w tym nieznacznym ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała. Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leki inkretynowe zajmują coraz silniejszą pozycję w obowiązujących standardach.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ahrén B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2078–2084.
2. Raz I., Hanefeld M., Xu L. i wsp. Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571.
3. Ahrén B., Simonsson E., Larsson H. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869–875.
4. Balas B., Baig M.R., Watson C. i wsp. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1249–1255.
5. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. i wsp. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55: 1695–1704.
6. Azuma K., Rádiková Z., Mancino J. i wsp. Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 459–464.
7. Monami M., Iacomelli I., Marchionni N., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20: 224–235.
8. Pratley R.E., Rosenstock J., Pi-Sunyer F.X. i wsp. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007; 30: 3017–3022.
9. Fonseca V., Baron M., Shao Q., Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 2008; 40: 427–430.
10. Kothny W., Foley J., Kozlovski P., Shao Q., Gallwitz B., Lukashovich 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: 252–257.

►► Wildagliptyna charakteryzuje się bezpiecznym profilem tolerancji, w tym nieznacznym ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała ◀◀

11. Lukashevich V., Schweizer A., Shao Q., Groop P.H., 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. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 947–951.
12. Lukashevich V., Schweizer A., Foley J.E., Dickinson S., Groop P.H., Kothny W. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2013; 9: 21–28.
13. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2 (supl. A): A16–A17.
14. Sieradzki J. Wildagliptyna — rosnące znaczenie w leczeniu cukrzycy typu 2. *Terapia* 2012; 5: 3–6.
15. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. 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). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
16. Mathieu C., Bader G., Hagner N. i wsp. Effectiveness and safety of vildagliptin compared with other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: results from a large worldwide cohort study (EDGE). Poster 863 Presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes, 2012, 1–5th Oct, Berlin, Germany.
17. Foley J.E., Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm. Metabol. Res.* 2009; 41: 905–909.
18. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. i wsp. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obesity Metabol.* 2009; 11: 157–166.
19. Bosi E., Comisasca R.P., Collober C. i wsp. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
20. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2007; 24: 955–961.
21. Genovese S., Tedeschi D. Effects of Vildagliptin/Metformin Therapy on Patient-Reported Outcomes: Work Productivity, Patient Satisfaction, and Resource Utilization. *Adv. Ther.* 2013; 30: 152–164.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eucreas®.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus®.