

**Marcin Welnicki, Artur Mamcarz**

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Oddział Kliniczny I Wewnętrzny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny

# Wildagliptyna a ryzyko sercowo-naczyniowe – bezpieczeństwo terapii, interakcje lekowe

Vildagliptin and cardiovascular risk factors – safety of therapy, drug interactions

## Streszczenie

Cukrzyca typu 2 jest poważnym problemem epidemiologicznym. W skojarzeniu z chorobami sercowo-naczyniowymi stanowi główną przyczynę przedwczesnych zgonów na świecie. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycy zalecają, aby w terapii stosować przede wszystkim te leki, które korzystnie wpływają na układ sercowo-naczyniowy. Inhibitory DPP-4, a wśród nich wildagliptyna, od przeszło dekady są badane właśnie m.in. pod kątem możliwości redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Autorzy niniejszego artykułu przedstawiają wybrane badania dotyczące tego tematu.

## Słowa kluczowe

wildagliptyna, cukrzyca typu 2, ryzyko sercowo-naczyniowe

## Abstract

Type 2 diabetes is a very serious problem of public health. Together with cardiovascular diseases, diabetes is responsible for most premature deaths all over the world. The latest guidelines prefer usage of antihyperglycaemic drugs with additional positive cardiovascular profile. DPP-4 inhibitors and vildagliptin among them for more than 10 years were studied also under those circumstances. In this article we will try to sum up the main studies as far as the cardiovascular safety of vildagliptin is concerned.

## Key words

vildagliptin, type 2 diabetes, cardiovascular risk

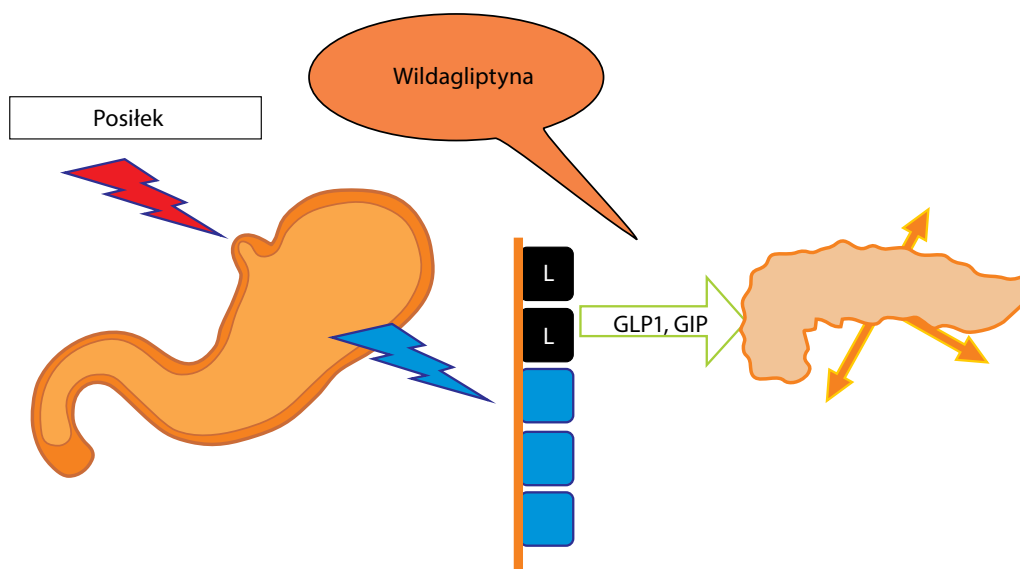
## Wstęp

Cukrzyca jest jedną z pandemii XXI wieku. Fakt ten w zasadzie nie podlega obecnie dyskusji. Ogromna większość przypadków cukrzycy to 2 typ tej choroby, a więc zaburzenia gospodarki węglowodanowej wynikające z insulinooporności. Podstawą leczenia jest więc modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i korekta nawyków żywieniowych. Postępowanie nefarmakologiczne powinno stanowić solidną bazę dla farmakoterapii. Obecnie zaleca się, aby schemat leczenia cukrzycy typu 2 był dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta [1]. Ma on więc uwzględnić nie tylko cele terapeutyczne określone dla danego chorego, lecz także jego tryb życia, stopień motywacji do leczenia, indywidualne ryzyko hipoglikemii czy wreszcie możliwości finansowe. Podstawą farmakoterapii na każdym jej etapie, od monoterapii po schematy skojarzone z insulinoterapią, pozostaje metformina [1]. Wachlarz pozostałych grup leków hipoglikemizujących i/lub przeciwhiperqlikemicznych w ciągu ostatniej dekady znacznie się jednak rozszerzył. Dziś możemy sięgać nie tylko po pochodne sulfonylomocznika, akarbozę czy pochodne tiazolidynedionu (agoniści receptora PPAR- $\gamma$ ), lecz także po inhibitory DPP-4, analogi GLP-1 czy wreszcie po fozyny (inhibitory SGLT-2). Kolejnym nowym trendem w diabetologii jest odejście od postrzegania cukrzycy typu 2 jako ekwiwalentu choroby niedokrwiennej serca, przy jednoczesnym podkreśleniu znaczenia wielokierunkowości diagnostyki i leczenia pacjentów z obiema tymi jednostkami chorobowymi [1]. Badania epidemiologiczne potwierdzają częste współistnienie schorzeń układu sercowo-naczyniowego

i cukrzycy. Wpływ tej koincydencji na postępowanie terapeutyczne jest dwukierunkowy – implikuje pewne decyzje zarówno w kontekście modyfikacji schematu leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i cukrzycy. Autorzy aktualnych wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy, w tym autorzy polskich standardów z 2018 r., podkreślają bardzo wyraźnie zasadność wybierania leków przeciwhiperqlikemicznych, które korzystnie wpływają na rokowanie związane z chorobami sercowo-naczyniowymi [1]. Poza metforminą tego typu korzystne efekty udowodniono w przypadku liraglutynu i niektórych fozyn. W niniejszym opracowaniu skupimy się jednak na profilu sercowo-naczyniowym działania przedstawiciela innej grupy terapeutycznej – wildagliptyny.

## Mechanizm działania

Wildagliptyna jest inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), enzymu odpowiedzialnego za rozkład endogennych inkretyn. Lek ten jest stosowany w formie doustnej. Po jego przyjęciu dochodzi do silnego zahamowania DPP-4, co powoduje zwiększenie stężenia glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz żołądkowego peptydu hamującego (GIP). Uwalnianie GLP-1 i GIP z komórek L nabłonka przewodu pokarmowego jest stymulowane spożyciem posiłku. Aktywność tych hormonów peptydowych stanowi pierwszy impuls do wydzielania insuliny. Zastosowanie inhibitorów DPP-4 zwiększa stężenie GIP i GLP-1, co stymuluje sekrecję insuliny indukowaną pokarmem (ryc. 1). Stosowanie leków z tej grupy nie niesie ze sobą ryzyka hipoglikemii, działanie leku jest bowiem indukowane hiperglikemią. Inhibitory DPP-4 nie wpływają negatywnie na



Rycina 1. Schemat działania wildagliptyny. Dokładny opis w tekście

masę ciała pacjenta, są także bardzo dobrze tolerowane, co czyni je wartościowym uzupełnieniem farmakoterapii cukrzycy typu 2 [1, 2].

Autorzy aktualnych wytycznych wyraźnie podkreślają, że leczenie cukrzycy powinno mieć charakter progresywny. W przypadku braku zadowalających efektów po zastosowaniu danego schematu leczenia należy go modyfikować, intensyfikować, dostosowywać do pacjenta [1]. We wstępie wspomnieliśmy jednak, że istotnym argumentem za wyborem konkretnych grup leków czy nawet konkretnej cząsteczki jest jej profil działania na układ sercowo-naczyniowy. Ta cecha leków przeciwhiper-glikemicznych jest obecnie częstym tematem badań klinicznych. Poniżej prezentujemy wyniki wybranych badań dotyczących związku pomiędzy stosowaniem wildagliptyny a ryzykiem sercowo-naczyniowym.

### **Korzyści i bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe**

Pierwsze badania dotyczące sercowo-naczyniowego profilu działania wildagliptyny dawały rozbieżne wnioski. W 2010 r. Liu i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego na modelu zwierzęcym, w którym stosowano GLP-1 lub ekse-natyd (analog receptorów dla GLP-1). Terapia pozwalała na uzyskanie efektów kardioprotekcyjnych (echokardiograficznych, biochemicznych oraz w postaci redukcji ryzyka zgonu) [3]. W badaniu wykorzystano populację szczurów Sprague-Dawley. We wnioskach autorzy zasugerowali, że GLP-1 i agoniści receptora dla tej glikoproteiny mogą okazać się korzystnymi lekami u pacjentów z cukrzycą i współistniejącą niewydolnością serca [3]. Wyniki kolejnych badań nie zawsze były jednak zgodne z tą hipotezą.

W 2011 r. opublikowano wyniki badania Yin i wsp., którzy poszukiwali kardioprotekcyjnego działania omawianego inhibitora DPP-4. Na modelu zwierzęcym (szczury Sprague-Dawley) oceniali oni wpływ na echokardiograficzne i biochemiczne parametry wydolności serca u szczurów po sztucznie wywołanym zawale serca. Oceniano zarówno efekty premedykacji wildagliptyną, jak i efekty jej stosowania po zawale serca [4]. Po 12 tygodniach u badanych zwierząt wykonywano kontrolne badanie ECHO, inwazyjną ocenę naczyń wieńcowych oraz badania biochemiczne i histopatologiczne. Wykazano, że stosowanie wildagliptyny wiązało się z redukcją aktywności DPP-4 o 70% i 3-krotnym wzrostem stężenia GLP-1. Ten efekt biochemiczny

nie miał jednak przełożenia na efekt kardioprotekcyjny [4]. Wcześniejsze obserwacje Liu i wsp. dotyczące GLP-1 nie znalazły więc potwierdzenia w przypadku inhibitora DPP-4.

Doświadczenia z sitagliptyną również dawały rozbieżne wnioski. Connelly i wsp. dowodzili, że jej stosowanie w populacji szczurów z cukrzycą typu 1 w przypadku zawału pozwala na uzyskanie przynajmniej częściowej kardioprotekcji (bez wpływu na frakcję wyrzutową lewej komory) [5]. Autorzy badania SAVOR-TIMI 53 wskazywali natomiast, że stosowanie sitagliptyny u ludzi z cukrzycą typu 2 powikłaną nefropatią zwiększa ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nie poprawiając jednocześnie rokowania sercowo-naczyniowego [6]. W badaniu Nishikido, przeprowadzonym na bardzo małej grupie chorych, stosowanie wildagliptyny po zawale serca nie wiązało się z poprawą funkcji skurczowej serca czy geometrii komór, pozwalało jednak na istotną redukcję stężenia BNP. Nishikido i wsp. nie zaobserwowali natomiast wzrostu liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca [7].

Liczba badań z zastosowaniem wildagliptyny wzrosła i tak w 2015 r. McInnes i wsp. opublikowali metaanalizę ponad 40 badań dotyczących łącznie ponad 17 tysięcy pacjentów z cukrzycą typu 2. Pierwszorzędowy punkt końcowy metaanalizy był złożony i zdefiniowany jako wystąpienie głównych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE: zawał serca, udar mózgu lub zgon sercowo-naczyniowy). Ponad 9,5 tysiąca badanych przyjmowało wildagliptynę, pozostali komparatory (inne leki przeciwhiper-glikemiczne). Średni wiek badanych wynosił 57 lat, średni czas trwania cukrzycy typu 2 – 5,5 roku, średni poziom HbA<sub>1c</sub> – 8,1%, niemal u połowy badanych stwierdzano otyłość (średnie BMI 30,5 kg/m<sup>2</sup>) [8].

Stosowanie wildagliptyny wiązało się z 18-procentową względną redukcją ryzyka wystąpienia MACE, różnica nie była jednak istotna statystycznie (M-H RR = 0,82; 95% CI: 0,61–1,11). Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów stosujących inhibitor DPP-4 było o 8% wyższe niż w grupie kontrolnej, znów jednak różnica ta okazała się statystycznie nieistotna (M-H RR = 1,08; 95% CI: 0,68–1,70). Uznano więc, że stosowanie wildagliptyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z innymi schematami leczenia cukrzycy typu 2, nie zwiększa również istotnie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [8].

Spostrzeżenia McInnesa i wsp. potwierdziła kolejna analiza, dotycząca danych z baz medycznych pięciu

krajów europejskich (badania kohortowe, nieinterwencyjne). W badaniu Williamsa i wsp. uwzględniono dane ponad 730 tys. pacjentów z cukrzycą typu 2, z czego 2,8% przyjmowało wildagliptynę. Analiza dotyczyła częstości występowania poszczególnych punktów końcowych z grupy incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących wildagliptynę (samą lub z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi) w porównaniu ze schematami terapii nieuwzględniającymi inhibitora DPP-4 (*adjusted incidence rate ratios* – IRRs, z 95-procentowym przedziałem ufności). Dla zawału serca IRRs wynosił 0,61–0,97, dla ostrego zespołu wieńcowego 0,55–1,60, dla udaru mózgu 0,02–0,77, dla niewydolności serca 0,49–1,03, podczas gdy dla złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego – 0,22–1,02 [9]. Wszystkie wymienione przedziały oscylują wokół jedności (zawierają w sobie jedność), nie stwierdzono więc istotnych różnic w ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących wildagliptynę w porównaniu z innymi schematami leczenia cukrzycy typu 2.

Według wyników badań opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat stosowanie wildagliptyny może istotnie wpływać na wartości ciśnienia tętniczego oraz częstość rytmu serca (redukuje pierwszy parametr i zwiększa drugi). Inne badania wskazują natomiast, że u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stosowanie wildagliptyny może istotnie zwiększać objętość późnorozkurczową i późnoskurczową lewej komory, nie wpływając na wartość frakcji wyrzutowej [11].

Najciekawsze wyniki dotyczą wpływu wildagliptyny na rokowanie sercowo-naczyniowe w zależności od wieku pacjentów. Granicą wy-

daje się 65. rok życia. U pacjentów poniżej 65. roku życia stosowanie wildagliptyny, według niektórych metaanaliz, może zmniejszać ryzyko MACE nawet o ponad 30% (różnica istotna statystycznie), podczas gdy po 65. roku życia efekty stosowania omawianego inhibitora DPP-4 są porównywalne z innymi schematami leczenia cukrzycy [12]. W wielu badaniach obserwowano redukcję stężenia cholesterolu LDL, wartości ciśnienia tętniczego, HbA<sub>1c</sub> oraz redukcję masy ciała. Evans i wsp. zwracają uwagę, że korzystny wpływ wildagliptyny na klasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego może dawać wymierne korzyści kliniczne u młodych pacjentów z cukrzycą typu 2, ponieważ są oni z definicji obciążeni niższym ryzykiem niż osoby po 65. roku życia [12].

W grupie pacjentów przed 65. rokiem życia zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny dotyczące [12]:

- ciśnienia skurczowego – SBP (–0,52 mm Hg, 95% CI: –0,97, –0,07,  $p = 0,023$ ),
- cholesterolu LDL (–0,12 mmol / l, 95% CI: –0,19, –0,04,  $p = 0,002$ )
- masy ciała (–0,48 kg, 95% CI: –0,95, –0,01,  $p < 0,05$ )

Ostatecznie więc można uznać, że obecnie dysponujemy dowodami potwierdzającymi bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny w kontekście ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (ryc. 2). Możliwe, że w pewnych populacjach, przede wszystkim u młodych pacjentów z cukrzycą, stosowanie wildagliptyny przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu z innymi schematami leczenia – kwestia ta wymaga jednak dalszych badań. Podob-

Korzyści metaboliczne	Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe	Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub></li> <li>• brak ryzyka hipoglikemii</li> <li>• redukcja ciśnienia tętniczego</li> <li>• zmniejszenie stężenia LDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po 65. roku życia nie zwiększa ani nie zmniejsza istotnie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych</li> <li>• przed 65. rokiem życia może istotnie zmniejszać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych</li> <li>• związek z niewydolnością serca wymaga dalszych badań</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia funkcji wątroby (aktywność ALT, AST 3 × powyżej normy)</li> <li>• żółtaczką i inne cechy uszkodzenia/dysfunkcji wątroby</li> <li>• ostre zapalenie trzustki</li> <li>• niewydolność serca NYHA IV (ograniczone doświadczenie w NYHA III)</li> <li>• ostrożnie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i hemodializowanych</li> <li>• nie stosować w cukrzycy typu 1 ani w cukrzycowej kwasicy ketonowej</li> </ul>

Rycina 2. Zestawienie kluczowych faktów na temat wildagliptyny

Tabela 1. Interakcje wildagliptyny z wybranymi grupami leków stosowanych w kardiologii

Grupa leków	Interakcje z wildagliptyną
ACE-I	wzrost ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, przy dawkach wildagliptyny > 100 mg/dobę wzrost ryzyka staje się istotny statystycznie (OR 4,6)
diuretyki pętłowe, diuretyki tiazydowe, diuretyki tiazydopodobne	możliwość pogorszenia kontroli glikemii
kwasy acetylosalicylowy	w dużych dawkach salicylany mogą redukować stężenie glukozy
sartany, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, kłopidogrel, warfaryna, NOAC, statyny, spironolakton/ eplerenon, IPP	brak interakcji

nie dalszych badań wymaga wpływ omawianego leku na funkcję lewej komory serca u pacjentów z niewydolnością serca oraz na ryzyko hospitalizacji z powodu jej zaostrzenia. Warto jednak pamiętać, że bezpieczeństwo stosowania danego leku powinno uwzględniać również potencjał interakcji z innymi farmaceutykami.

### Interakcje lekowe

Pacjent z cukrzycą typu 2 to z definicji pacjent przynajmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest to więc osoba, która niemal zawsze stosuje statyny, leki blokujące aktywność układu RAA, często również  $\beta$ -adrenolityki oraz leki przeciwplatekcyjne. Z czasem oraz wraz z rozwojem powikłań naczyniowych cukrzyca zwiększa się również częstość przyjmowania leków typowych dla farmakoterapii niewydolności serca czy zaburzeń rytmu serca. Chodzi przede wszystkim o diuretyki (pętłowe oraz oszczędzające potas – antagonistów aldosteronu), a w przypadku współistnienia migotania przedsionków również leki przeciwkrzepliwe. Wreszcie u pacjentów z cukrzycą częściej niż w populacji ogólnej występuje nadciśnienie tętnicze, składowa zespołu metabolicznego. Rozważając potencjalne interakcje lekowe, uwzględniliśmy więc grupy leków uważanych za podstawowe w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca oraz leki przeciwkrzepliwe stosowane w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków. Informacji na temat potencjalnych interakcji tych grup leków i wildagliptyny szukaliśmy w bazie UpToDate. Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w tabeli 1.

### Podsumowanie

Wildagliptyna jako przedstawicielka „inteligentnych” leków przeciwhiperglikemicznych, stymulu-

jąca uwalnianie endogennej insuliny tylko w reakcji na poposiłkową hiperglikemię, dla wielu pacjentów może być atrakcyjną opcją terapeutyczną. W dobie holistycznego podejścia do medycyny sama tylko skuteczność leku oraz jego dobra tolerancja to jednak często za mało. Oczekujemy od leków działania plejotropowego, a w przypadku leków stosowanych u pacjentów z cukrzycą szczególnie zależy nam na ich korzystnym profilu metabolicznym i sercowo-naczyniowym. Wydaje się, że wildagliptyna przynajmniej częściowo spełnia te warunki. Jest lekiem skutecznie poprawiającym parametry gospodarki węglowodanowej i dobrze tolerowanym. W wielu badaniach obserwowano korzystny wpływ omawianej cząsteczki na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – lipidogram czy wartości ciśnienia tętniczego. Wildagliptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia hipoglikemii, co jest również bardzo ważne, wiemy bowiem, że hipoglikemia może generować niebezpieczne, czasami zagrażające życiu arytmie. W kontekście wpływu na układ sercowo-naczyniowy pewne wątpliwości wciąż wzbudzają obserwacje dotyczące niewydolności serca. Wydaje się jednak, że stosowanie wildagliptyny jest równie bezpieczne jak innych schematów farmakoterapii cukrzyca, a w przypadku osób przed 65. rokiem życia może wiązać się z dodatkowymi korzyściami. Z całą pewnością cząsteczka ta wymaga dalszych badań, a ich wyniki są warte śledzenia.

### Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2018; 4: 1-91.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM i wsp. Rang i Dale Farmakologia. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014.
3. Liu Q, Anderson C, Broyde A i wsp. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodelling and survival in

- rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 76.
4. Yin M, Silije HH, Meissner M i wsp. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 85.
  5. Connelly KA, Zhang Y, Advani A i wsp. DPP-4 inhibition attenuates cardiac dysfunction and adverse remodeling following myocardial infarction in rats with experimental diabetes. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 259-267.
  6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E i wsp.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
  7. Nishikido T, Oyama J, Ohira H, Node K. The effects and safety of vildagliptin on cardiac function after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; 188: 13-15.
  8. McInnes G, Evans M, Del Prato S i wsp. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1085-1092.
  9. Williams R, de Vries F, Kothny W i wsp. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1473-1478.
  10. Wu T, Trahair LG, Little TJ i wsp. Effects of Vildagliptin and Metformin on Blood Pressure and Heart Rate Responses to Small Intestinal Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 702-705.
  11. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 8-17.
  12. Evans M, Kozlovski P, Paldanius PM i wsp. Factors that may Account for Cardiovascular Risk Reduction with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Vildagliptin, in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2018; 9: 27-36.
  13. Brown NJ, Byiers S, Carr D i wsp. Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated with Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516-523.
  14. Baza interakcji leków UpToDate.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Marcin Wełnicki  
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,  
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
e-mail: welnicki.marcin@gmail.com