

CUKRZYCA

Profesor Leszek Czupryniak, kierownik Kliniki Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Centralnym Szpitalu Klinicznym przy ul. Banacha w Warszawie, omawia zalety leków z grup inkretyn (agoniści receptora GLP-1) i flozyn (inhibitory SGLT-2) odkryte przy okazji badań zleconych przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) oceniających ich bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, a także mechanizmy ich działania w cukrzycy.

Fascynująca skuteczność



Z punktu widzenia efektów klinicznych obie grupy leków – inkretyny i flozyny – odznaczają się korzystnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe, choć działają w innych mechanizmach. Dodatkowo agoniści receptora GLP-1 wywierają silniejszy wpływ na redukcję masy ciała, dlatego w zaleceniach ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) z 2018 r. zostały uznane za leki preferowane u pacjentów z otyłością lub nadwagą (na podstawie badania LEAD 3 z liraglutidem).

W cukrzycy typu 2 z powodu działania wielu czynników patologicznych, takich jak brak insuliny, osłabienie efektu inkretynowego, funkcjonowanie kilkunastu szlaków prowadzących do zwiększenia stężenia glukozy, skuteczna może być jedynie terapia skojarzona. Dotąd badania w zakresie diabetologii koncentrowały się na mechanizmach metabolicznych, na regulacji przemiany materii z udziałem hormonów i enzymów. W 2008 r. FDA zleciła firmom farmaceutycznym wykonanie badań w celu oceny nowych leków przeciwcukrzycowych pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W tym celu powstał gigantyczny projekt badawczy z udziałem ok. 200 tys. pacjentów. Bezpieczeństwo leków oceniano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trzech powikłań: zgonu z przyczyn kardiologicznych, zawału serca niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem. Wyniki 17 opublikowanych dotąd badań przyniosły nie tylko ogromną liczbę informacji o lekach, lecz także odkrycie nowych mechanizmów cukrzycy, a wraz z tym zmianę paradygmatu leczenia cukrzycy typu 2 z glukocentrycznego, w którym celem terapii jest kontrola glikemii, na szerszy, związany z oceną stanu klinicznego pacjenta, stopnia zaawansowania choroby i ryzyka sercowo-naczyniowego.

Złe dobrego początki

Jaka była geneza wspomnianego projektu? Pod koniec lat 90. i na początku XX wieku doszło do serii niepowodzeń w leczeniu chorób metabolicznych: otyłości, cukrzycy typu 2, hipercholesterolemii. Nowo wprowadzone leki wywoływały groźne objawy niepożądane, m.in. uszkodzenie wątroby, mięśni szkieletowych, ciężką depresję, i zostały wycofane. Ostatnim z nich był rosiglitazon, dostępny przez krótki okres także w Polsce. Po ukazaniu się w 2007 r. publikacji na temat zwiększania przez ten lek ryzyka zawału serca FDA zaleciła firmom farmaceutycznym zbadanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego leków

inkretyn i flozyn

Ewa BIERNACKA

przeciwcukrzycowych u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Od 2013 r. zaczęły się ukazywać pierwsze wyniki badań zaplanowanych i zrealizowanych wg wskazówek FDA. Pierwsze dotyczyły inhibitorów DPD 4 – gliptyn, które okazały się neutralne, jeśli chodzi o występowanie powikłań kardiologicznych w cukrzycy i przeżywalność pacjentów. Natomiast empagliflozyna, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), oceniana w badaniu EMPAREG-OUTCOME (publikacja we wrześniu 2015 r.) okazała się lekiem nie tylko bezpiecznym, lecz także istotnie zmniejszającym śmiertelność z przyczyn kardiologicznych (ponad 30 proc. w ciągu 3,5 roku) i redukującym ryzyko nasilenia niewydolności serca i postępu cukrzycowej choroby nerek. Te wyniki rozpoczęły erę inhibitorów SGLT-2 w diabetologii. Jest to tym ciekawsze, że na etapie wprowadzania na rynek dapagliflozyny (listopad 2012 r.), pierwszego leku z tej grupy, diabetolodzy kontestowali mechanizm ich działania ze względu na wywoływanie przez nie cukromoczu (blokują w kanalikach nerkowych białko, które wchłania zwrótnie z moczu do krwiobiegu glukozę i sód). Po zastosowaniu np. empagliflozyny glukoza zostaje w moczu i nie trafia zwrótnie do organizmu. Spodziewano się, że cukromocz może zwiększać częstość występowania zakażeń w drogach moczowych, jednak jedynie u 5–10 proc. chorych obserwowano zakażenia drożdżakowe narządów płciowych. Kolejne wyniki badań (czerwiec 2016 r.) wykazały zmniejszenie przez inhibitory SGLT-2 postępu cukrzycowej choroby nerek, najprawdopodobniej w mechanizmie kurczenia tętniczek doprowadzających krew do kłębuszków nerkowych, zmniejszenia ciśnienia w kłębuszku nerkowym i tym samym zmniejszenia białkomoczu i zahamowania postępu nefropatii.

W 2016 r. udowodniono też korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe liraglutynu – agonisty receptora GLP-1, syntetycznego analogu hormonu inkretynowego produkowanego przez jelito cienkie w odpowiedzi na posiłek. Lek ten zmniejsza także ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Inny lek z grupy GLP-1 (dulaglutyd) w badaniu REWIND opublikowanym w 2019 roku wykazał pierwotną oraz wtórną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2.

Tak oto w ciągu minionych 4 lat okazało się, że dysponujemy lekami nie tylko zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, ale wpływającymi na długość życia pacjenta. Spowodowało to w ostatnich 2–3 latach zmianę zaleceń towarzystw naukowych zajmujących się cukrzycą, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. Do tej pory farmakoterapię zaczynamy od metforminy, ale dalsze postępowanie zależy od parametrów klinicznych chorego – zbieżnych z profilem pacjentów z omówionych wyżej badań zleconych przez FDA. Do terapii z użyciem inhibitora SGLT-2 albo agonisty receptora GLP-1, albo obu tych leków, kwalifikowani są pacjenci z chorobą wieńcową, po zawale serca, z przewlekłą chorobą nerek, z umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie znamy skutków długofalowego kojarzenia w terapii przeciwcukrzycowej leków z obu tych grup. Nie wiemy też, czy zmniejszenie śmiertelności z przyczyn kardiologicznych osób z chorobami sercowo-naczyniowymi na skutek poprawy funkcjonowania mięśnia sercowego dotyczy też pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą, o relatywnie niskim ryzyku sercowo-naczyniowym.

Plusy i... plusy

Inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 zmniejszają stężenie glukozy we krwi, a także – co bardzo ważne – nie wywołują hipoglikemii i pozwalają zmniejszyć masę ciała. Dlatego są korzystne nie tylko dla pacjentów po zawale serca. Oprócz mechanizmów działania leki te różni postać farmakopealna – inhibitory SGLT-2 są lekami doustnymi, agonistów receptora GLP-1 podaje się w iniekcjach podskórnych. Jest między nimi znaczna różnica cenowa. Terapia nierefundowanym inhibitorem SGLT-2 kosztuje ok. 100–140 zł miesięcznie, a GLP-1 500–600 zł miesięcznie.

Preparaty te – to kolejna ich zaleta – pozwalają wydłużyć okres do wdrożenia insulinoterapii, która jest skomplikowana, wymaga dużej wiedzy i dyscypliny, przede wszystkim z powodu ryzyka hipoglikemii. Większość chorych tyje w początkowym okresie terapii. Trudne jest modyfikowanie dawki insuliny odpowiednio do posiłku, szczególnie u osób w starszym wieku, z licznymi chorobami towarzyszącymi czy otyłością. Ciężka hipoglikemia spowodowana błędami w terapii wymaga pilnej hospitalizacji. Ponadto insulina jest lekiem kosztownym, więc odsunięcie w czasie insulinoterapii ma też wymiar ekonomiczny.

Ostatnio zyskaliśmy również informacje, głównie z badań *in vitro*, na temat mechanizmów rozwoju cukrzycy typu 2, m.in. roli subklinicznego stanu zapalnego w wywoływaniu apoptozy komórek β trzustki, możliwości zmiany ich fenotypu w kierunku komórek nieprodukujących insuliny czy wręcz produkujących glukagon. Znana jest rola subklinicznego zapalenia towarzyszącego cukrzycy (daw-

no opisanego) w rozwoju miażdżycy i w uszkodzeniu śródbłonna naczyń krwionośnych. Wpływa ono też na komórki, które mogą transformować w komórki produkujące glukagon, zwiększający stężenie glukozy. Znaczenie kliniczne tego zjawiska u pacjentów z cukrzycą – właśnie poznano.

Potężne narzędzie

W powyżej omówionych badaniach nad inhibitorami SGLT-2 opisano też teoretycznie niekorzystne pobudzenie przez nie wątroby do produkcji glukozy. Inhibitory SGLT-2, tak jak glukagon – antagonistą insuliny, zwiększają stężenie glukozy we krwi. Mechanizm jest taki: organizm jest zaprogramowany na nietracenie energii, którą posiada (dlatego tak trudno jest schudnąć). Po podaniu tych leków cukier wydalany jest wraz z moczem, a wraz z nim ok. 300 kcal/dobę. Organizm może zrównoważyć tę stratę tylko w jeden sposób: poprzez uwolnienie przez wątrobę większej ilości glukozy do krwiobiegu na skutek stymulacji glukagonu (utrata cukru z moczem stymuluje trzustkę do uwalniania glukagonu, on zaś pobudza do tego wątrobę). Tymczasem po zastosowaniu inhibitorów SGLT-2 stężenie glukozy we krwi się obniża, a śmiertelność spada. Wiadomo, że glukagon działa inotropowo dodatnio, zwiększając siłę skurczową mięśnia sercowego, a mechanizm redukcji śmiertelności przez inhibitory SGLT-2 jest związany z zahamowaniem nasilenia niewydolności serca, zwłaszcza pozawałowej. Po zawale serce kurczy się gorzej, a po zastosowaniu inhibitorów SGLT-2 w jakiś sposób jest odciążone. Być może dlatego, że utrata sodu razem z glukozą pod wpływem inhibitorów SGLT-2 powoduje zmniejszenie objętości krwi krążącej, co z kolei odciąża serce. Kiedy organizm traci cukier, zaczyna spalać tłuszcz, skąd bierze energię.

Okazało się, że stymulacja receptora glukagonu powoduje znaczną redukcję masy ciała. Toczą się badania nad lekami działającymi agonistycznie w stosunku do receptora glukagonu.

Jako klinicysta prof. Czupryniak sądzi, że po latach zastoju w farmakoterapii cukrzycy nastąpiły czasy fascynujące. Lek, który miały za zadanie jedynie obniżyć glikemię, zmniejszając ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, także – o czym wiemy od kilku tygodni – u osób bez cukrzycy. Hamują również postęp choroby nerek – także u osób bez cukrzycy. Z tego powodu bardzo interesują się nimi i kardiolodzy, i nefrolodzy.

– *Mamy potężne narzędzie terapeutyczne. Szkoda tylko, że ze względu na bariery ekonomiczne choroby nie mogą z niego korzystać* – podsumowuje ekspert.

Co na to budżet

Najnowsza lista refundacyjna ma być łaskawa dla inkretyn i gliptyn. W związku z tym powstaje pytanie, na razie teoretyczne, czy budżet to wytrzyma, biorąc pod uwagę liczbę osób chorych na cukrzycę – 3 mln. Zdaniem prof. Czupryniaka, obawy przed finansowymi skutkami refundacji inhibitorów SGLT-2 są w dużym stopniu nieuzasadnione, gdyż najprawdopodobniej będzie ona miała neutralny wpływ na budżet NFZ. W przypadku dapagliflozyny kalkulacje sugerujące takie właśnie – neutralne – skutki finansowe refundacji opierają się w dużej mierze na danych dotyczących możliwości przesunięcia w czasie insulinoterapii. I wreszcie – leki te są refundowane w większości krajów Unii Europejskiej i nigdzie nie nadwyrężyły budżetu. ■

”
Wyniki 17 opublikowanych dotąd badań przyniosły nie tylko ogromną liczbę informacji o lekach, lecz także odkrycie nowych mechanizmów cukrzycy, a wraz z tym zmianę paradygmatu leczenia cukrzycy typu 2 z gluko-centricznego, w którym celem terapii jest kontrola glikemii, na szerszy, związany z oceną stanu klinicznego pacjenta, stopnia zaawansowania choroby i ryzyka sercowo-naczyniowego