

DIABETOLOGIA

Analogi GLP-1 w świetle wytycznych

Znakomite efekty kardiometaboliczne sprawiają, że analogi GLP-1 są jedną z kluczowych grup leków w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2. W tym artykule znajdą Państwo informacje na temat miejsca analogów GLP-1 w terapii cukrzycy według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association – ADA*) 2020 oraz najnowszych badań klinicznych.



Fot. 2x/istockphoto

Według International Diabetes Federation w 2017 r. na cukrzycę mogło chorować ponad 450 mln dorosłych, a przewiduje się, że w 2045 r. liczba ta wzrośnie do prawie 700 mln. Według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. 2,86 mln Polaków chorowało na cukrzycę, a w kolejnych latach możemy się spodziewać wzrostu liczby pacjentów diabetologicznych. Na 10 chorych na cukrzycę 9 to pacjenci z cukrzycą typu 2, która rozwija się na podłożu insulinooporności. Główną przyczyną śmierci osób z cukrzycą typu 2 są choroby sercowo-naczyniowe. Dlatego szczególnie pożądane są leki, które normalizują poziom glukozy we krwi oraz mają dobroczynny wpływ na układ krążenia. Jedną z takich grup są analogi GLP-1.

Analogi GLP-1

Analogi GLP-1 to leki inkretynowe stosowane w terapii cukrzycy typu 2, które naśladują działanie hormonu inkretynowego – glukagonopodobnego peptydu 1 (*glucagon-like peptide-1 – GLP-1*) polegające na stymulowaniu wydzielania insuliny, ograniczaniu uwalniania glukagonu oraz hamowaniu uczucia sytości. Analogi GLP-1 normalizują stężenie glukozy we krwi, nie zwiększając przy tym istotnie ryzyka hipoglikemii. Ponadto leki te redukują masę ciała oraz poprawiają profil lipidowy, zwiększając stężenie cholesterolu HDL, a zmniejszając stężenie LDL i trójglicerydów. Od 2008 r. najważniejsza agencja odpowiedzialna za rejestrację leków, czyli amerykańska Food and Drug Administration, wymaga, aby nowe leki przeciwcukrzycowe były bada-

ne pod kątem wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Leki przeciwcukrzycowe, które zwiększają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, nie są dopuszczane do obrotu. Zarejestrowane analogi GLP-1 nie zwiększają ryzyka sercowo-naczyniowego, a niektóre (liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd) mają udowodnione pozytywne działanie zmniejszające to ryzyko.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Znacznie rzadsze, jednak poważne powikłania to: ostre zapalenie trzustki, zwiększone ryzyko raka rdzeniastego tarczycy, progresja retinopatii cukrzycowej. Spekuluje się, że ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej może wynikać z silnego działania hipoglikemicznego analogów. Obecnie trwa duże badanie o akronimie FOCUS, w którym ocenia się progresję retinopatii cukrzycowej u pacjentów leczonych przez 5 lat semaglutylem.

Stosowanie analogów GLP-1 jest zależne od klirensu kreatyniny. Eksenatyd nie powinien być stosowany, gdy eGFR spada do 30–50 ml/min/1,73 m², pozostałe analogi nie powinny być stosowane przy eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m², jednak sugeruje się, że semaglutyd, liraglutyd i dulaglutyd można stosować, jeśli eGFR jest nie mniejszy niż 15 ml/min/1,73 m² (El Mouhayer i wsp. 2020). Analizy badań rejestracyjnych sugerują, że liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd mają działanie hamujące progresję cukrzycowej choroby nerek.

W Polsce analogi GLP-1 są dostępne w formie do iniekcji podskórnych. Liraglutyd, eksenatyd i liksisenatyd stosuje się raz



Jednym z najbardziej oczekiwanych preparatów jest semaglutyd w formie doustnej, obecnie dostępny w USA oraz w niektórych krajach europejskich. Lek będzie zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

dziennie, a dulaglutyd i semaglutyd raz w tygodniu.

Analogi GLP-1 w wytycznych ADA 2020

Według wytycznych ADA 2020, pierwszą linią leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina oraz kompleksowa zmiana stylu życia obejmująca m.in. zmianę nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Jeżeli pacjent wykazuje cechy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (choroby układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy, niewydolność serca lub przewlekła choroba nerek), to niezależnie od odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) we krwi należy rozważyć dodanie leku przeciwcukrzycowego z korzystnym efektem sercowo-naczyniowym. W przypadku choroby układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy (choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych) lub obecności czynników ryzyka (wiek od 55 lat, zwężenie tętnicy wieńcowej, sztywność wewnątrznej lub koń-

czyni dolnej ponad 50 proc. lub przerost lewej komory serca) zalecane są analogi GLP-1, przy czym w pierwszej kolejności powinny być wybierane analogi o pozytywnym efekcie kardiometabolicznym (semaglutyd, liraglutyd, dulaglutyd). Alternatywnie można zastosować inhibitor SGLT-2 o korzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), jeśli wartość klirensu kreatyniny na to pozwala. Gdy dominuje niewydolność serca (szczególnie gdy frakcja wyrzutowa wynosi poniżej 45 proc.) lub przewlekła choroba nerek (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² lub albuminuria), preferowane są inhibitory SGLT-2. Jeśli jednak inhibitory SGLT-2 są nietolerowane lub przeciwwskazane, należy zastosować jeden z analogów GLP-1 z pozytywnym efektem sercowo-naczyniowym.

Wytyczne wskazują, że ocena skuteczności leczenia powinna następować regularnie co 3–6 miesięcy. Jeżeli pacjent nie osiągnie pożądanego poziomu HbA_{1c} (kryterium ogólne: < 7 proc., u pacjentów z zaawansowaną chorobą: < 8 proc., w wybranych przypadkach, jeśli istnieje niewielkie ryzyko hipoglikemii: < 6,5 proc.), należy rozważyć dodanie kolejnego leku przeciwcukrzycowego. Obecnie znane wyniki badań nie wskazują, jaki lek w połączeniu z metforminą powinien być preferowany. Analogi GLP-1 są szczególnie zalecane, jeśli poza wyrównaniem glikemii ważne jest zmniejszenie masy ciała pacjenta. W tym przypadku wytyczne ADA 2020 szeregują preferowane analogi na podstawie ich wpływu na redukcję masy ciała: semaglu-

lek. med. Mikołaj Kamiński

ADA 2020 i najnowszych badań

tyd > liraglutyd > dulaglutyd > eksenatyd > liksisenatyd.

W dyskusji dotyczącej rozpoczęcia insulinoterapii u pacjenta z cukrzycą typu 2 wytyczne ADA 2020 sugerują rozważenie analogów GLP-1 przed zastosowaniem insuliny. Jeżeli jednak pacjent pomimo leczenia analogami nie uzyska pożądanego odsetka HbA_{1c} lub preferuje insulinę, należy rozpocząć insulinoterapię.

Podsumowując – wytyczne ADA szczególnie zalecają stosowanie analogów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2: 1) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, 2) wymagających redukcji masy ciała. Ponadto rekomenduje się ich stosowanie u pacjentów wymagających dodania kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub przed rozpoczęciem insulinoterapii, jeśli chory dotychczas nie przyjmował leków z tej grupy.

Analogi GLP-1 w Polsce

W Polsce obecnie dostępne są następujące analogi GLP-1: liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd, eksenatyd, liksisenatyd. Liraglutyd jest zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów od 10. roku życia: 1) w monoterapii, jeśli pacjent nie może stosować metforminy ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania lub 2) jako lek dodany (*add-on*) do metforminy lub innych leków przeciwcukrzycowych. Podobną rejestrację mają semaglutyd i dulaglutyd, jednak charakterystyka produktu leczniczego nie obejmuje osób niepełnoletnich. Eksenatyd i liksisenatyd mają jeszcze węższą rejestrację, gdyż dotyczy ona osób dorosłych oraz stosowania tych analogów jako leków drugiego lub trzeciego rzutu. Ponadto jeden z preparatów liraglutylu jest zarejestrowany do leczenia otyłości (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagi (BMI ≥ 27 kg/m²) z obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii lub obturacyjnego bezdechu sennego. Niedawno ukazały się wyniki badania klinicznego, w którym wykazano skuteczność liraglutylu w leczeniu otyłości u młodzieży w wieku 12–17 lat, więc w najbliższym czasie możemy się spodziewać rozszerzenia rejestracji liraglutylu.

Dwa analogi z tej grupy – semaglutyd i dulaglutyd – są refundowane, gdy spełnione są następujące warunki: cukrzyca typu 2 u pacjentów przed insulinoterapią leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8 proc., z otyłością II stopnia definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu). Poziom refundacji wynosi 30 proc. Jednym z najbardziej oczekiwanych preparatów jest semaglutyd w formie doustnej, obecnie dostępny w USA oraz w niektórych krajach europejskich. Lek będzie zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Nowe obszary zastosowania

Pleiotropowe działania analogów GLP-1 sprawiają, że intensywnie bada się ich zastosowanie w innych jednostkach chorobowych. W badaniu II fazy o akronimie TEXAIS oceniany jest wpływ eksenatylu na poprawę funkcji neurologicznych u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu w ciągu 7 dni. W badaniu LEADPACE ocenia się skuteczność liraglutylu w chromaniu przestankowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą tętnic obwodowych. Podejmowane są również badania kliniczne z wykorzystaniem liraglutylu, semaglutylu i dulaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 1 z zachowaną resztkową czynnością komórek beta trzustki. W tym przypadku oczekuje się, że dodanie analogu GLP-1 do insulinoterapii pomoże znormalizować glikemię oraz wydłużyć okres remisji cukrzycy.

W badaniu klinicznym fazy II o akronimie LEAN liraglutyd zmniejszał nasilenie

niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) bez powodowania progresji włóknienia. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem semaglutylu i dulaglutylu w NASH.

Eksenatyd i liraglutyd są oceniane w badaniach klinicznych obejmujących pacjentki z zespołem policystycznych jajników. Głównymi punktami ocenianymi w tych projektach są wpływ analogów na zmiany masy ciała oraz wpływ na wyniki w teście doustnego obciążenia glukozą.

Trwają prace oceniające efekty stosowania analogów GLP-1 w leczeniu uzależnienia od papierosów, alkoholu i opioidów, ich wpływ na poprawę funkcjonowania pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, chorobą Parkinsona oraz poprawę budowy ciała u osób z lipohipertrofią w przebiegu zakażenia HIV. Badania kliniczne w grupie pediatrycznej dotyczą głównie nastolatków z cukrzycą typu 2, otyłością, niealkoholową

stłuszczeniową chorobą wątroby oraz zespołem policystycznych jajników.

Nowe analogi GLP-1

Obecnie trwają badania kliniczne III fazy o akronimach AMPLITUDE-D, -L, -M, -O, -S dotyczące efpeglenatylu. Badanie AMPLITUDE-O dotyczy wpływu efpeglenatylu na czas do wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo. Rekrutacja już jest zamknięta, a badanie zakończy się w kwietniu 2021 r. W pozostałych badaniach oceniany jest wpływ efpeglenatylu na zmianę HbA_{1c} w monoterapii (AMPLITUDE-M), w połączeniu z metforminą (AMPLITUDE-D), glarginą (AMPLITUDE-L), metforminą i pochodną sulfonylomocznika (AMPLITUDE-S).

Kolejnym nowym analogiem GLP-1 poddanym badaniom III fazy jest tirzepatyd. Tirzepatyd to podwójny agonista receptorów GLP-1 i glukagonu (*dual GLP-1/glucagon agonist*). Podwójni agonści są pochodnymi oksyntomoduliny – hormonu wydzielanego przez komórki endokrynne przewodu pokarmowego w odpowiedzi na pokarm, który działa poprzez receptory dla GLP-1 oraz glukagonu. Fragment łączący się z receptorem dla glukagonu odpowiada za zwiększenie wydatku energetycznego komórek, jednakże glukagon zwiększa stężenie glukozy we krwi, dlatego ważny jest komponent łączący się z receptorem GLP-1, który zmniejsza działanie hiperglikemiczne. Badania kliniczne III fazy dotyczące zastosowania tirzepatylu mają akronim SURPASS. Badanie SURPASS-CVOT, w którym docelowo ma wziąć udział aż 12,5 tys. osób z cukrzycą typu 2, to porównanie tirzepatylu z dulaglutylem pod względem ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. W pozostałych badaniach oceniany jest wpływ tirzepatylu na zmianę HbA_{1c} w monoterapii (SURPASS-1, -3, -4 i J-mono), w połączeniu z metforminą (SURPASS-2), w połączeniu z metforminą i lub bez pochodnej sulfonylomocznika (SURPASS-AP-Combo), w połączeniu z glarginą z lub bez metforminy (SURPASS-5). Badanie SURMOUNT-1 to badanie kliniczne III fazy dotyczące zastosowania tirzepatylu w leczeniu nadwagi i otyłości.

Trwają badania kliniczne II fazy dotyczące dwóch podwójnych agonistów receptorów GLP-1 i glukagonu: kotadutydu (*cotadutide*) i BI 456906.

Podsumowanie

Analogi GLP-1 to nowoczesne leki przeciwcukrzycowe, które zajmują ważne miejsce w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2. W przyszłości możemy się spodziewać dynamicznego rozwoju tej grupy leków, nowych wskazań oraz poszerzenia dostępu do tej opcji terapeutycznej. ■



Analogi GLP-1 są szczególnie zalecane, jeśli poza wyrównaniem glikemii ważne jest zmniejszenie masy ciała pacjenta

Tabela 1. Porównanie analogów GLP-1 dostępnych w Polsce

Nazwa	Dawkowanie	Refundacja	Pozytywny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe	Rejestracja do stosowania w monoterapii	Rejestracja do leczenia młodzieży	Wpływ na redukcję masy ciała
liraglutyd	raz dziennie	nie	tak	tak	tak	+++
semaglutyd	raz w tygodniu	tak	tak	tak	nie	+++
dulaglutyd	raz w tygodniu	tak	tak	tak	nie	++
eksenatyd	raz dziennie	nie	nie	nie	nie	++
liksisenatyd	raz dziennie	nie	nie	nie	nie	+