

ПОЛЗИ И НОВИ ПЕРСПЕКТИВИ В УПОТРЕБАТА НА **SGLT2 ИНХИБИТОРИ И GLP-1 РЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ** ПРИ КАРДИОЛОГИЧНИ И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ БЕЗ ДИАБЕТ



г-р Галя Томова¹,
г-р Иван Лютаков²,
г-р Радостина
Илиева¹

¹Клиника по
кардиология, УМБАЛ
„Царица Йоанна“ –
ИСУЛ, гр. София

²Клиника по
гастроентерология,
УМБАЛ „Царица
Йоанна“ – ИСУЛ,
гр. София

Метаболитните нарушения и затлъстяването са хронични заболявания и рисков фактор за развитие на захарен диабет тип 2 (T2DM), хронична сърдечна недостатъчност (HF), неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD), неалкохолен стеатохепатит (NASH), малабсорбция на жлъчни киселини (BAM), хронично бъбречно заболяване и също се свързват с повишен риск от сърдечно-съдова и бъбречна смъртност. Разпространението на тези състояния нараства сред общото население, вариращо между 22-37% (САЩ: 22-32%; Европа: 29-37%; Азия: 29.7%)^[1]. Все повече доказателства има, че антиагребетни медикаменти агонисти на глюкагоноподобен пептид-1 рецептор (GLP1RAs) и инхибитори на натрий-зависимия глюкозен ко-транспортер-2 (SGLT2 инхибитори) имат благоприятен ефект върху регресията на метаболитни нарушения при пациенти без диабет^[2].

GLP-1 рецепторните агонисти са груп

В СВЯТ, В КОЙТО МЕТАБОЛИТНИ НАРУШЕНИЯ КАТО НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ (NAFLD), неалкохолен стеатохепатит (NASH) и хронична сърдечна недостатъчност (HF) постоянно нарастват, ограниченията на настоящите терапии стават все по-очевидни. Употребата на глюкагон-подобен пептид-1 рецепторни агонисти (GLP1RA) и инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер-2 (SGLT2) при пациенти без диабет става все по-разпространена. Тази обзорна статия представя ефекта на GLP1RA върху пациенти с NASH/NAFLD, както и намаляване на честотата на изпразненията при пациенти с малабсорбция на жлъчни киселини (BAM). Последните проучвания с SGLT2 инхибиторите имат обещаващ благоприятен ефект при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена (HFmrEF), намалена (HFfrEF) и леко намалена фракция на изтласкване (HFmrEF) независимо от наличието на диабет тип 2. GLP-1RA и SGLT-2 инхибиторите намаляват риска от големи сърдечно-съдови събития (MACE) в сходни граници, но само GLP-1RA може да намали риска от инсулт. SGLT-2 инхибиторите превъзхождат три пъти GLP-1RA по отношение на хоспитализация за HF.

на подкожно инжектируеми антиагребетни лекарства, които действат чрез свързване с GLP1 рецептора като намаляват хиперглицемията, забавят изпразването на стомаха, за да намалят постпрандиалната

глюкоза и намаляват секрецията на глюкагон^[3]. От друга страна, инхибиторите на SGLT2 действат като се свързват с рецептора SGLT2 в проксималния тубул на бъбрека, като намаляват повторното поемане на

Ключови думи:

NASH, NAFLD,
GLP1RA, SGLT2,
HFmrEF, HFfrEF,
СКД, BAM

глюкоза и увеличават екскрецията на глюкоза^[4].

Настоящият обзор има за цел да представи новата проспективна употреба на инхибитори на SGLT2 и GLP1RAs при недиабетни пациенти с метаболитни нарушения, като се фокусира конкретно върху NAFLD, NASH, HFpEF, HFmrEF, HFrEF, CKD и BAM.

GLP1RAs u NAFLD/NASH

Неалкохолният стеатохепатит (NASH) е прогресивна форма на чернодробно увреждане и възпаление, което принадлежи към групата на неалкохолното мастно чернодробно заболяване (NAFLD). Ако не се лекува, потенциално може да доведе до чернодробна цироза и чернодробна недостатъчност. Понастоящем наличните възможности за лечение включват промени в начина на живот като подобряване на диетата и загуба на тегло^[5]. Новите подходи имат за цел да наблюдават потенциалния благоприятен ефект на лираглутид и семаглутид върху пациенти с NAFLD/NASH. Проучването LEAN изследва безопасността и ефикасността на лираглутид при пациенти с NASH^[6]. Първичният резултат е подобрене в чернодробната хистология, а вторичният резултат е промяна в отделните компоненти на оценката за активност на NAFLD и стадия на фиброза на Kleiner. Въпреки че повече пациенти в групата на плацебо показаха прогресия на фиброзата в сравнение с групата на лираглутид и повече пациенти в групата на лираглутид показаха подобрене на стеатозата, не се наблюдава промяна в общия резултат за активност на NAFLD и лобуларни

възпаления^[6]. Пациентите в групата на лираглутид показват намаляване на серумната гама-глутамил трансфераза, както и на телесното тегло и ИТМ и гликиран хемоглобин (HbA1c). Проучване със семаглутид при NASH^[7] наблюдава подобрене на NASH без влошаване на чернодробната фиброза, както и подобряването на поне един стадий на чернодробна фиброза без влошаване на NASH^[7]. Освен това чернодробните ензими и проучвателните биомаркери показват редукция в групата на семаглутид, както и понижаване на телесното тегло и HbA1C.

Малабсорбцията на жлъчни киселини (BAM) се характеризира с диария с жлъчни киселини, включително повишена честота на изпражненията и неотложни позиви. Въз основа на основната причина може да се раздели на три типа:

- тип 1 BAM или вторичен BAM включва пациенти с илеална патология като болест на Crohn или илеална резекция;
- при тип 2 BAM или идиопатична BAM не е открита основна причина;
- BAM тип 3 включва други основни причини, например целиакия^[8].

Стандартното лечение на BAM досега включва секвестранти на жлъчни киселини (BAS) като холестирамин или колесевелам. Като се има предвид тяхната частична ефективност и техните стомашно-чревни странични ефекти (като гадене, метеоризъм, коремна болка, диспепсия и запек), най-новите изследвания разглеждат използването на дългодействащия GLP1RA лираглутид като ново проспективно лечение при BAM^[9]. Проучването BAM-LIRA сравнява ефектите на GLP1RA

лираглутид и секвестранта на жлъчните киселини колесевелам.

Инхибиторите на натрий-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2) подобряват гликемичния контрол чрез блокиране на реабсорбцията на глюкоза в проксималните тубули на бъбрека чрез повишена глюкозурия. Инхибиторите на натрий-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2) подобряват сърдечно-съдовите и бъбречните усложнения и намаляват честотата на хоспитализация за сърдечна недостатъчност, независимо от диабетния статус. (DAPA-HF изпитване)^[9]. През 2023 г. излезе актуализация на насоките на ESC от 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност. Препоръката за лечение на пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и редуцирана фракция на изтласкване на ESC от 2023 г. препоръчва включването на SGLT2 инхибитори като клас 1А медикаменти независимо от диабетния статус^[10]. Механизмите на действие на SGLT2 са плейотропни, включително ранна натриуреза с намаляване на плазменния обем, укрепване на ендотела, намаляване на кръвното налягане, намаляване на медираното от мастната тъкан възпаление, включително епикардна мазнина и провъзпалителни цитокини, намален оксидативен стрес, понижена серумна пикочна киселина, намалена гломерулна хиперфилтрация и албуминурия^[11]. Прилагането на инхибитори на SGLT2 при недиабетни пациенти с HFpEF показва подобряване на LV обем, LV маса, LV систолна функция и клас по NYHA^[12]. Semaglutide и Liraglutide имат кардиопротективен ефект и могат да намалят нивата на кръвните липиди, кръвното налягане (BP) и да намалят атеросклероза

зата^[13]. Ефектите на GLP-1RA включват няколко механизма на действие: намаляване на възпалението^[14], намаляване на задебеляването на интимамедия, подобряване на нивата на LDL в кръвта и модификация на ендотелната функция. Смята се, че контролирането на възпалението допринася за предотвратяване на сърдечно-съдови заболявания^[2]. GLP-1RA имат антипролиферативни ефекти върху ендотелните клетки, намаляват оксидативния стрес и увеличават производството на азотен оксид (NO)^[16].

Около 90-95% от случаите на хипертония са причинени от есенциална хипертония. Ендотелните васкуларни клетки произвеждат вазоактивни вещества, които играят важна роля в регулирането на кръвното налягане. Мета-анализ^[15] показва, че механизмът на действие на GLP-1Ra е в секрецията на предсърдно натриуретичен пептид (ANP), активиран от GLP-1RA, който понижава кръвното налягане.

Проучване LIVE показва несигурна безопасност за употребата на лираглутид при сърдечна недостатъчност. Не се наблюдава подобрене във фракцията на изтласкване. Няма подобрене в размерите на лява камера, класа по NYHA или качеството на живот както при пациенти с диабет, така и при пациенти без диабет.

В сравнение, между GLP-1RAs и SGLT-2 инхибиторите, SGLT-2i превъзхождат GLP-1RA при намаляване на риска от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация за HF и бъбречни събития. Както инхибиторите на SGLT-2, така и GLP-1RA могат да намалят MACE^[17]. Нито един от GLP-1 рецепторните агонисти не подобрява честотата на хоспитализация при сърдечна недостатъчност. (LEADER

проучване с лираглутид)^[18]. SGLT2 инхибиторите показват по-добри ефекти по отношение на намалена честота на СН, докато агонистите на GLP-1R показват намален риск от сърдечно-съдови събития, особено инсулт. STEP-HFrEF е проучване със семаглутид, показващо, че семаглутид може да намали риска от големи сърдечно-съдови събития при хора със затлъстяване и HFrEF^[23].

Хроничното бъбречно заболяване (CKD) е заболяване с прогресивно намаляваща скорост на гломерулна филтрация (GFR), което може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Мета-анализ на проучвания DAPA-HF и EMPEROR-Reduced показва подобрене на комбинирания риск от сърдечно-съдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (HFrEF) независимо от наличието на диабет^[19].

Тези проучвания показват обещаващо намаляване на относителния риск от бъбречно заболяване при недиабетна ХБН^[20]. При DAPA-CKD ефектът на дапаглифозин върху прогресията на ХБН или смърт от бъбречни или сърдечно-съдови причини е значителен независимо от гликемичния статус. При недиабетна ХБН се наблюдават допълнителни ползи като понижаване на кръвното налягане, намаляване на пикочната киселина, подобряване на анемията, метаболитни промени, активност на симпатиковия нерв, възпаление и вероятно защита от остро бъбречно увреждане^[21].

В проучването EMPAREG-OUTCOME емпаглифозин предотвратява намаляването на eGFR най-вече при пациенти с T2D и също така намалява относителния риск от прогресия на макроалбуминурия^[22].

Бъдеща перспектива и нови възможности за NAFLD, NASH, CHF и BAM

Пациентите с наднормено тегло са обект на лечение от много специалисти чрез интервенции в начина на живот, фармакотерапии, насочени към мастната тъкан и храносмилателната система. Основната цел в бъдещите терапии трябва да бъде насочена към биомаркерите на възпаление и фиброза.

Понастоящем GLP1RA не са лицензирани за лечение на NASH, но данните, базирани на доказателства, показват обещаващи резултати от изпитване фаза 2, показващи отзвучаване на NASH без влошаване на фиброзата. Лекарството води до значителна загуба на тегло.

Проучване във фаза III е почти завършено и лекарството скоро може да бъде лицензирано за лечение на NASH. Също така различни GLP-1 и свързващи жлъчните киселини (като холестирамин) могат да подобрят лечението на BAM. Проучванията с GLP1-RA и SGLT-2i намаляват риска от MACE. SGLT-2i намаляват честотата на хоспитализации за HF. GLP1-RA намаляват риска от инсулт. SGLT-2 инхибиторите са одобрени като клас 1A за лечение на HFrEF, HFmrEF, HFpEF, а също и за CKD.

Заклучение

Като се имат предвид последните проучвания, стана ясно, че GLP1-рецепторните агонисти и SGLT-2 инхибиторите могат да бъдат полезно лечение при недиабетни метабо-



литни пациенти в кардиологията и гастроентерологията. SGLT-2 инхибиторите показват значителни ползи за пациенти с HF_rEF, HF_{mr}EF, HF_rEF. SGLT-2 инхибиторите надхвърлят ползите в лечението на сърдечно болни пациенти в сравнение с GLP1-RA. Що се отнася до пациентите с NAFLD/NASH, има съществени доказателства, че лечението с GLP1-рецепторни агонисти подобрява хистологията, както и води до редукция на серумните нива на чернодробните ензими, теглото и гликирания хемоглобин. Поставянето на фокус върху подобряването на чернодробната фиброза може да бъде от голям интерес за бъдещи проучвания. Обещаващи благоприятни ефекти по отношение на честотата на изпражненията при пациенти с BAM са наблюдавани в проучването, изучаващо ефекта на Liraglutide. Като се имат предвид резултатите от тези проучвания, едно по-голямо проучване може да бъде от голям интерес за разширяване на терапевтичната употреба на GLP1RA при лечението на BAM. ■

книгопис:

1. Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wai-Sun Wong, V., Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 69(6), 2672–2682. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
2. Zhao, X., Wang, M., Wen, Z., Lu, Z., Cui, L., Fu, C., Xue, H., Liu, Y., & Zhang, Y. (2021). GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.721135/FULL>
3. Nauck MA, Tornøe K, Rasmussen S, Treppendahl MB, Marso SP. 2018. Cardiovascular outcomes in patients who experienced a myocardial infarction while treated with liraglutide versus placebo in the LEADER trial. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 15(5):465–468. <https://doi.org/10.1177/1479164118783935>.
4. Chao EC. 2014. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes* [Internet]. 32(1):4–11. <https://doi.org/10.2337/diaclin.32.1.4>.
5. Sumida Y, Yoneda Masashi, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda Masato, Imajo K, Takahashi H, Eguchi Y, Ono M, et al.

2020. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21(6):1907. <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>.
6. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, et al. 2016. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* [Internet]. 387(10019):679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
7. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejjing A-S, Harrison SA. 2021. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
8. Kårhus ML, Brønden A, Lyng Forman J, Haaber A, Vilsbøll T, Sonne DP, Knop FK. 2021. Protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled, double-dummy 6-week clinical trial comparing the treatment effects of the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide versus the bile acid sequestrant colesevelam on bile acid malabsorption. *BMJ Open* [Internet]. 11(2):e044711. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044711>.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bøhlhåvek J, et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
10. *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
11. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>.
12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>.
13. Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinninger A, Doshi J, Birudharaju D, Budoff MJ. 2020. Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. *Coron Artery Dis* [Internet]. 31(3):306–314. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000830>
14. Sharma A, Verma S. 2020. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* [Internet]. 44(1):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.09.003>
15. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. 2013. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 15(8):737–749. <https://doi.org/10.1111/dom.12085>.
16. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. 2019. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides* [Internet]. 111:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.09.002>
17. doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z
18. [doi:10.1177/1479164118783935](https://doi.org/10.1177/1479164118783935)
19. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
20. *Adv Ther* (2021) 38:2201–2212 <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01735-5>. Mima A. 2021. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Adv Ther* [Internet]. 38(5):2201–2212. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01735-5>.
21. [10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7).
22. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. 2016. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 375(4):323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
23. Kosiborod MN et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 Aug 25; [e-pub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.

Доказателства показват ВРЪЗКАТА НА COVID-19 с риска от автоимунно заболяване

Изследване от Южна Корея предоставя допълнителни доказателства за връзката между COVID-19 и повишения риск от отключване на автоимунни състояния след инфекцията. В ретроспективно проучване изследователи идентифицират 354 527 лица, диагностицирани с COVID-19 чрез тестване с полимеразна верижна реакция (PCR) от 8 октомври 2020 г. до 31 декември 2021 г.

Учените сравняват групата на COVID-19 с 6 134 940 здрави индивиди, които нямат доказателства за преболеждане на вирусната инфекция, за да определят количествено риска от автоимунни и автовъзпалителни заболявания на съединителната тъкан. Пациентите са били проследявани до поставяне на диагнозата, смърт или края на периода на изследване (31 декември 2021 г.).

Резултатите са, че рисковете за развитие на алоpecia areata, алоpecia totalis, васкулит, свързан с антинеутофилни цитоплазмени антитела, болест на Crohn и саркоидоза са по-високи в групата на COVID-19 преболедувалите.

Пациентите с по-тежка форма на COVID-19 (приети в интензивно отделение) са изложени на по-голям риск от много от по-тежките автоимунни състояния, включително алоpecia totalis, псориазис и васкулит. „Нашите резултати подчертават необходимостта да се съсредоточим върху управлението не само на остриите стадии на самия COVID-19, но и на автоимунните заболявания като усложнения на COVID-19“, пишат авторите.