

ИНКРЕТИН-БАЗИРАНА ТЕРАПИЯ

Странични ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти

ГЛЮКАГОНОПОДОБЕН ПЕПТИД-1 (GLP-1) рецепторните агонисти са клас инжекционни антидиабетни медикаменти, които подобряват гликемичния контрол и много други параметри, свързани с атеросклерозата при пациенти със захарен диабет тип 2. Въпреки това използването на този сравнително нов клас лекарства може да бъде свързан с определени нежелани странични ефекти. Най-често симптомите, свързани с употребата на GLP-1 рецепторни агонисти, са стомашно-чревни – главно гадене и повръщане. Целта на този преглед е да анализира налични данни относно нежеланите реакции на GLP-1 рецепторните агонисти в различните органи и системи. Обзорът също така предоставя на читателя структурирани данни, които сравняват най-честите нежелани ефекти за всеки от различните GLP-1 рецепторни агонисти, както и наблюденията от клиничната практика на автора.



Гастроинтестинална система

д-р Павел Станчев,
д-р Елена Бечева

Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“,
МУ-Пловдив

Стомашно-чревните нарушения са били най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните проучвания на GLP-1^[1]. Сред стомашно-чревните симптоми, гадене и диария бяха най-чести ($\geq 1/10$), докато повръщане, запек, коремна болка и диспепсия са относително чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)^[2]. Честотата на тези нежелани реакции е била по-изразена в началото на лечението и стомашно-чревните реакции намаляват постепенно с продължаване на терапията. Гаденето е най-често срещаният нежелан страничен ефект при лечение с GLP-1 – наблюдава се в до 50% от пациентите. Повечето пациенти имат леки до умерени епизоди на гадене, които изглеждат са дозозависими и намаляват с продължаване на лечението^[3]. Ефектите на GLP-1 по отношение забавянето на стомашния

мотилитет и забавянето на пасажа, са пряко свързани с възникване на гадене като страничен ефект. GLP-1 рецепторните агонисти с удължена продължителност на действието (дулаглутид, семаглутид) могат да оказват по-слаб ефект върху стомашната подвижност и това може да бъде свързано с по-малко гадене като страничен ефект. Това обаче е хипотеза – нужни са допълнителни изследвания и проучвания. Проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 показва, че изпразването на стомаха се забавя в по-голяма степен от Екзенатид два пъти дневно спрямо Екзенатид веднъж седмично^[4]. Друг възможен механизъм е активирането на центровете, участващи в активирането на апетита, насищането и гаденето по време на пика на ефекта на GLP-1, което личи успоредно с инжектирането на краткодействащи препарати. Ако

се появи гадене при пик на плазмените концентрации на GLP-1, може да доведе до тахифилаксия и отслабване на фармакологичния отговор, което от своя страна води до пониска честота на гадене и стомашно-чревни симптоми^[5]. В клиничната практика на автора има случай (4-5% от всички пациенти на инжекционна инкретинбазирана терапия) на самоволно преустановяване на терапията с GLP-1 поради изява на изразен горнодиспептичен синдром. От засегнатите пациенти почти всички са били на терапия с дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист.

Панкреас

Изразени са опасенията относно възможна връзка при лечението с GLP-1 рецепторни агонисти и възникване на възпаление на панкреаса като страничен ефект^[6]. В клинично проучване с 90 пациенти със захарен

Ключови думи:
захарен диабет
тип 2, нежелани
ефекти, GLP-1

рен диабет тип 2, приемащи GLP-1 рецепторни агонисти или DPP-4 инхибитори показва, че 36% от тях са имали повишени серумни нива на амилаза или липаза (или и двете) спрямо 18% от пациентите със ЗД2, приемащи тези лекарствени средства^[7]. Анализ от клинично проучване LEADER показва, че амилаза и/или липаза са били повишени в началото при 22.7% от пациентите – липаза при 16.6% от пациентите и амилаза при 11.8% от пациентите без наличие на симптоми на остър панкреатит^[8]. Тези резултати предполагат, че амилаза или липаза са по-малко чувствителен показател за панкреасно увреждане или панкреатит при захарен диабет тип 2.

Друго проучване включва 1269 хоспитализирани случая с остър панкреатит и 1269 контроли, съпоставими по пол, възраст, начин на набиране и усложнения на захарен диабет тип 2. Резултатите показват, че използването на инкретин-базирана терапия в рамките на 30 дни (OR: 2.24, 95% CI:1.36-3.68) или тяхната употреба в период от 30 дни до 2 години (OR:2.01, 95% CI:1.37-3.18) е свързано с повишен риск от остър панкреатит в сравнение с приемащите инкретин-базирана терапия. Трябва да се спомене, че въпреки корекцията на разсейващи фактори и употреба на метформин, пациентите са имали повишена честота на хипертриглицеридемия, употреба на алкохол, камъни в жлъчката, тютюнопушене, затлъстяване, неоплазма на жлъчен мехур и панкреас и различни други неоплазми^[9]. Наличието на всички тези рискови фактори водят до повишен риск от панкреатит при пациенти, които приемат терапии, базирани на GLP-1.

За разлика от горните резултати,

няколко скоростни проучвания и мета-анализи не успяха да покажат повишен риск от панкреатит при приложение на GLP-1 рецепторни агонисти спрямо контроли (OR:1.05, 95% CI:0.37-2.94)^[10].

Освен това анализът на три ретроспективни кохортни проучвания и две проучвания случай-контрола (общо n=320289) не показват повишен риск от панкреатит при приложение на екзенатид и ситаглиптин^[10]. По същия начин група скоростен мета-анализ на девет обсервационни проучвания (n=1324515 пациенти и 5195 случая на остър панкреатит) не откриха значима връзка на инкретин базираната терапия и остър панкреатит (OR:1.03, 95% CI:0.87-1.20)^[11].

Като цяло не е доказана пряка причинно-следствена връзка между употребата на GLP-1 рецепторни агонисти и остър панкреатит^[12]. В клиничната практика при употреба на GLP-1 аналози се наблюдават фактори, които могат да доведат до „хипердиагностика“ в насока остър панкреатит поради изява на горнодиспептичен синдром при започване на терапия и установяване на неспецифично завишена липаза или амилаза.

Кардиоваскуларна система

Наличните данни до сега не показват увеличение на сърдечно-съдовите събития при приложение на GLP-1 рецепторни агонисти^[13]. Лечението с GLP-1 базирани медикаменти се свързва с дискретно увеличение на сърдечната честота^[14]. Лираглутид повишава сърдечната честота с 2.71 удара в минута (95% CI:1.45-3.97) в сравнение с плацебо и 2.49 (95% CI 1.77-3.21) в сравнение с контроли (всички p<0.05)^[15].

Дулаглутид, дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист, значително повишава сърдечната честота (2.8 удара/минута, 95% CI:1.5-4.2) в сравнение с плацебо при доза от 1.5 mg^[16]. Като цяло, увеличаването на сърдечната честота с GLP-1 рецепторни агонисти е малко, но клинично значимо, тъй като сърдечната честота е маркер за сърдечно-съдови заболявания^[17]. Установено е, че екзенатид, лираглутид и албиглутид не водят до клинично значимо удължаване на QTc интервала^[18], като екзенатид не удължава QTc интервала дори при нагтерпевтични концентрации^[19].

Алергия и ангиоедем

GLP-1 рецепторните агонисти са синтетични пептиди и подобно на други подкожно инжектирани пептиди могат да индуцират образуването на антитела. Честотата на образуване на антитела е до 44% при приложение на екзенатид, 8.6% при лираглутид, 69.8% при ликсизенатид, 4% при албиглутид и 1.6% при дулаглутид. Тези данни показват, че различните GLP-1 рецепторни агонисти имат различна имуногенност^[20].

При анализ на 12 контролирани (n=2225; продължителност 12-52 седмици) и пет неконтролирани (n=1538; продължителност до 3 години) опити с екзенатид два пъти дневно и четири контролирани (n=653; продължителност 24-30 седмици) екзенатид веднъж седмично опити с един неконтролиран период (n=128), титрите на антителата достигат своя връх рано и впоследствие намаляват^[21]. По-конкретно, след 30 седмици 36.7% от пациентите, получаващи екзенатид два пъти дневно, са били положителни за антитела. Повечето от пациентите с положителни антитела

(31.7%) са имали ниски титри, но 5% са имали високи титри антитела. След три години само 16.9% са били положителни за антитела, като 1.4% имат високи титри. По същия начин 56.8% от пациентите, получаващи екзенатид веднъж седмично, са били положителни за антитела (11.8% с висок титър) на 24-30 седмици и този процент е намален до 45.4% (9.2% с висок титър) на 52 седмици. Ефикасността е била сходна като цяло група от антитяло-положителни и антитяло-отрицателни пациенти (промяна на HbA1c: съответно -0.9% и -1.0% с екзенатид два пъти дневно; -1.3% и -1.6% с екзенатид веднъж седмично). Въпреки това HbA1c е незначително намалено с екзенатид два пъти дневно в малката подгрупа на пациенти (5%) с по-високи титри. Значително намаляване на ефикасността се наблюдава при подгрупа пациенти с високи титри на антитела, които са получавали екзенатид веднъж седмично (12%)^[21]. Тези резултати представляват клинично значимо откритие, което сочи към намаляване на ефикасността на екзенатид при пациенти, които развиват високи титри на антитела за спешно лечение.

Тежки анафилактични реакции с GLP-1 рецепторни агонисти не са докладвани в Pubmed. Въпреки това постмаркетинговите доклади показват, че анафилактични реакции се появяват рядко при лираглутид ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много рядко с екзенатид ($< 1/10\,000$) и рядко с ликсисенатид ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). Редки постмаркетингови съобщения за сърбеж, уртикария и ангионевротичен оток са описани с екзенатид, лираглутид и ликсисенатид. Дулаглутид се свързва със системни реакции на свръхчувствителност при 0.5% от пациентите във фаза II.

Кожни ефекти

Реакции на мястото на инжектиране (като обрив, еритема или сърбеж) са чести при приложение на GLP-1 рецепторни агонисти. Във фаза II и III изпитвания 5.1% от пациентите, получаващи екзенатид два пъти дневно, 16% от тези, получаващи екзенатид веднъж седмично, 3.9% от тези, получаващи ликсисенатид и 15% от тези, получаващи албиглутид, са имали реакции на мястото на инжектиране^[22-25]. Докладвани са реакции на мястото на инжектиране по-често с продължително, отколкото с кратко действие GLP-1 рецепторни агонисти^[26]. Преобладаващата реакция на мястото на инжектиране е сърбеж. Тези реакции са най-често преходни и обикновено не водят до прекратяване на лечението.

Много пациенти, получаващи екзенатид веднъж седмично, получават малки, повдигнати подутини в корема на мястото на инжектиране, които обикновено имат диаметър по-малък от 0.75 cm. Тази реакция се приписва на известните свойства на D, L-лактид ко-гликолид, полимерна микросферична формулировка на лекарството. Като цяло, въпреки тази реакция, която обикновено отшумява след 4-8 седмици, пациентите остават безсимптомни и не се преустановява приложението на медикамента^[27].

Мускулно-скелетни нарушения

Мета-анализ на 16 рандомизирани контролирани проучвания (n=11206) оценяват риска от костни фрактури, свързани с лираглутид или екзенатид в сравнение с плацебо или други активни лекарства. Приложението на лираглутид е свързано със значително намален риск от инцидентни костни фрактури (MH-OR: 0.38, 95%

CI: 0.17-0.87), докато приложението на екзенатид е свързано с повишен риск (MH-OR: 2.09, 95% CI: 1.03-4.21).

Тези резултати сочат хетерогенност между лираглутид и екзенатид. Тези наблюдения обаче трябва да бъдат потвърдени от бъдещи проучвания. Въпреки отрицателните ефекти на екзенатид върху риска от костна фрактура, открит в горния метаанализ, проучване на 69 лекувани с метформин субклас 3Д2, рандомизирани на екзенатид два пъти дневно (n=36) или инсулин гларжин веднъж дневно (n=33) показва, че костната минерална плътност е сходна и при двете групи след 44-седмична терапия (междугрупова разлика p=0.782). Освен това серумните нива на алкална фосфатаза, калций и фосфат на гладно не се промени значително по време на лечението.

Бъбречни ефекти

В повечето доклади при приложение на GLP-1 рецепторни агонисти острата бъбречна увреда се дължи на преренални причини в резултат изява на изразен горнодиспептичен синдром, намален прием на течности и дехидратация.

Други фактори, които могат да бъдат свързани с увреждане на бъбречната функция, са индуцирана от GLP-1 натриуреза и намаляване на бъбречната перфузия^[28]. Повечето пациенти с GLP-1-индуцирано намаляване на обема са получавали лекарства, които инхибират ренин-ангиотензиновата система и производството на алдостерон. Активирането на ренин-ангиотензиновата система е важен хомеостатичен механизъм при състояния, свързани с изчерпване на обема и използването на инхибитори на тази система, допринася за поява-

та на остро бъбречно увреждане. Анализ на 5594 участници от 19 рандомизирани, контролирани клинични изпитвания на екзенатид, два пъти дневно (5 µg и 10 µg) показват, че свързаните с бъбречно увреждане неблагоприятни събития, включително остра бъбречна недостатъчност, са редки (1.6 на 100 човекогоди и за двете групи). Също така, не се наблюдава значителна разлика между групите на екзенатид и комбинирано лечение (плацебо и инсулин) (95% CI: -0.98 до 0.96)^[29]. По-нататък анализите показват, че няма разлика в коригирания риск от остро бъбречно увреждане сред пациенти със ЗД2, приемащи екзенатид в сравнение с пациенти, приемащи други лекарства (коэффициент на опасност (HR):0.77, 95% CI: 0.42-1.41, p=0.40)^[30].

GLP-1 рецепторните агонисти не трябва да се прилагат на хора с изразена декомпенсация на ЗД2, наличие на полиурия и полидипсия или пациенти, които развиват тежки симптоми, които предразполагат към намаляване на съдовия обем (например повръщане). Пациентите също трябва да бъде посъветвани за прекратяване на терапията в случай на тежко повръщане или диария. Клиницистите също трябва да бъдат внимателни в случай на пациенти със ЗД2, приемащи лекарства, които инхибират ренин-ангиотен-алдостероновата система. Тези пациенти са повече предразположени към развитие на остро бъбречно увреждане поради дехидратация и намаляване на плазменния обем.

В клиничната практика на автора има двама пациенти с анамнестични данни за поява на лумбална болка в хода на терапия с лираглутид и самоволно преустановяване на терапията с GLP-1. Пациентите

свързват болката със засягане на бъбреците, като не са провеждани изследвания в насока наличие на бъбречна увреда. След преустановяване приема на лираглутид съобщават за отшумяване на болковия синдром.

Централна нервна система

В редица проучвания се съобщава за поява на главоболие в хода на терапията с GLP-1 рецепторни агонисти. Главоболитето не е свързано с наличието на хипогликемични епизоди при пациентите. В клиничната практика случаите на преустановяване на терапията с GLP-1 рецепторни агонисти поради изява на главоболие, са изключително редки.

Канцерогенеза

Изказани са съмнения относно пролиферативните ефекти на инкретин-базираните медикаменти върху панкреатичната тъкан^[31]. Последни доклади и мета-анализи не показват повишен риск от рак на панкреаса с инкретин-миметични лекарства^[32]. Мета-анализ на 25 проучвания показва, че използването на екзенатид (OR:0.86, 95% CI:0.29-2.60) и лираглутид (OR:1.35, 95% CI:0.70-2.59) незначително увеличават риска от рак на панкреаса^[33]. Следователно към този момент не съществуват значими доказателства, свързващи агонистите на GLP-1 рецептора с рак на панкреаса. В съвместно изявление, FDA и EMA се съгласяват, че опасенията относно причинно-следствената връзка между инкретин-миметични лекарства и панкреатит или рак на панкреаса не са в съответствие с наличните доказателства. Бяха изразени и опасения относно възможна връзка между GLP-1 рецепторни агонисти и медуларен рак на щитовидната жлеза^[34]. Тези опасения

са основно въз основа на изследвания на гризачи. Лираглутид и екзенатид се свързват с развитието на тиреоидни С-клетъчни тумори при гризачи след времева експозиция при нагтерапевтични дози^[35].

Метаанализ на 25 проучвания показва, че лираглутид не е свързан значително с повишен риск от рак на щитовидната жлеза (OR:1.54, 95% CI:0.40-6.02) и не са докладвани злокачествени заболявания на щитовидната жлеза при приложение на екзенатид^[33].

Заключение

GLP-1 рецепторните агонисти са полезни медикаменти за лечението на пациентите със ЗД2. Обикновено не причиняват хипогликемия, но е препоръчително да се намали дозата на сулфанилурейните препарати или инсулин при комбинирана терапия за намаляване на риска от хипогликемични епизоди. По отношение на страничните ефекти с най-голяма клинична значимост е изявата на горнодиспептичен синдром, който може да бъде причина за преустановяване на терапия. В текущите и бъдещите опити трябва да бъдат оценени и изяснени допълнително сърдечно-съдовият и цялостният профил на безопасност на GLP-1 рецепторните агонисти. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.