

ИНКРЕТИНОМИМЕТИЦИ - СЪЩНОСТ, ПОЛЗИ И РИСКОВЕ

Надежда Хвърчанова

Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“,
Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

INCRETIN-MIMETIC DRUGS—NATURE, BENEFITS, AND RISKS

Nadezhda Hvarchanova

Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Инкретините са чревни хормони, секретирани се в рамките на минути след хранене, за да регулират секрецията на инсулин от панкреаса. Понастоящем двата най-добре проучени инкретина са глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP). Инкретиномиметиците GLP1-рецепторните агонисти и двойният агонист на GIP и GLP-1 рецепторите представляват най-съвременната и ефективна терапия на пациенти със захарен диабет тип 2. Приложението им е свързано с подобряване на гликемичния контрол, както и много допълнителни ползи за пациентите, лекувани с тях.

Целта на този обзор е да анализира наличните данни относно ползите и рисковете при приложението на инкретиномиметиците.

Сред тези ползи са загуба на телесна маса, благоприятно повлияване на липидния профил, намаляване на артериалното налягане и положителен ефект върху сърдечносъдовите заболявания, потвърден в редица клинични проучвания.

Въпреки това употребата на този сравнително нов клас лекарства може да бъде свързана с определени странични ефекти. Най-честите са стомашно-чревни симптоми, реакции на мястото на инжектиране, главоболие и назофарингит, но те обикновено не водят до прекъсване на терапията. Проучванията предполагат за повишен риск от панкреатит и рак на щитовидната жлеза при пациентите, лекувани с тези медикаменти, но няколко метаанализи не успяват да потвърдят връзката между приложението им и развитието на тези нежелани ефекти. Текущи и

ABSTRACT

Incretins are gut-derived hormones that are secreted within minutes of a meal to regulate insulin secretion from the pancreas. Currently, the two best-studied incretins are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Incretin-mimetic drugs are the GLP1-receptor agonists and the dual agonist of GIP and GLP-1 receptors. They represent the most modern and effective therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Their application is associated with an improvement in glycemic control, as well as many additional benefits for patients treated with them.

The aim of this review is to analyze the available data on the benefits and risks of incretin mimetics.

Among these benefits are a loss of body mass, a favorable influence on the lipid profile, a reduction in blood pressure, and beneficial effects on atherosclerotic cardiovascular disease, confirmed in a number of clinical studies.

However, the use of this relatively new class of drugs may be associated with certain side effects. The most common are gastrointestinal symptoms, injection site reactions, headache, and nasopharyngitis, but these effects usually do not lead to discontinuation of therapy. Studies suggest an increased risk of pancreatitis and thyroid cancer in patients treated with these medications, but several meta-analyses have failed to confirm the relationship between their use and the development of these adverse effects. Ongoing and future studies should evaluate and further elucidate the cardiovascular and overall safety profile of GLP-1 receptor agonists and the dual agonist of GIP and GLP-1 receptors.

бъдещи проучвания трябва да оценят и изяснят допълнително сърдечносъдовия и цялостния профил на безопасност на GLP-1 RA и двойния агонист на GIP и GLP-1 рецепторите.

Ключови думи: *инкретини, инкретиномиметици, GLP-1, GIP, ползи, рискове*

ИНКРЕТИНИ - СЪЩНОСТ

През 1932 г. белгийският физиолог La Barre дава наименованието на глюкозопонижаващия елемент от чревни екстракти - инкретин (INtestine seCRETion Insulin), и предполага употребата му за лечение на захарен диабет. Концепцията за инкретините датира на повече от 100 години. Още през втората половина на XIX в. европейски физиолози насочват фокуса си върху механизмите на външна и вътрешна секреция на панкреаса (27,5). Установено е, че оралният прием спрямо интравенозното приложение на глюкоза води до по-изразено стимулиране на инсулиновата секреция при идентични плазмени нива на глюкозата. Това явление се нарича инкретинов ефект и се обяснява с факта, че орално приетата глюкоза стимулира освобождаването на инкретинови хормони от специализирани ентероендокринни клетки в червата (40).

Двата най-добре проучени инкретина са глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP). Базалните плазмени нива на инкретините хормони са ниски. Те се повишават след хранене, достигайки концентрации, които увеличават инсулиновата секреция при високи нива на глюкоза в кръвта, но неефективни при ниски концентрации на глюкозата. Пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД2) имат значително нарушен инкретинов ефект. Това се обяснява с по-ниската функционална маса на бета-клетките и резистентност към ефектите на GLP-1 и GIP (40). Постигането на нормогликемия чрез интензифицирани режими на инсулин подобрява реакцията на бета-клетките към екзогенния GIP и GLP-1, въпреки че увеличението на секрецията на инсулин и в този случай е много по-ниско, отколкото при индивиди без диабет. Намаленият инкретинов ефект при пациенти със ЗД2 се появява след установяване на диагнозата диабет, което предполага, че тази аномалия е вторична по отношение на диабетното състояние, а не причина за диабета (40).

Keywords: *incretins, incretin mimetics, GLP-1, GIP, benefits, risks*

Глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1)

GLP-1 се освобождава в кръвообращението по време на хранене от чревни ентероендокринни L-клетки, предимно в илеума и дебелото черво (39,40). Той повлиява постпрандиалните глюкозни нива чрез няколко механизма, включително стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на панкреаса и инхибиране секрецията на глюкагон от алфа-клетките, но само глюкозозависимо (40). Активирането на GLP-1 рецепторите, експресирани върху бета-клетките на панкреаса повишава нивата на цикличен аденозин монофосфат (цАМФ), което потенцира освобождаването на инсулин в присъствие на повишени концентрации на глюкоза. GLP-1 рецептори има още в клетките на централната и периферната нервна система, на стомашно-чревния тракт, белия дроб, сърцето, бъбреците, мускулната и мастната тъкан, съдовия ендотел. Това обуславя многообразните му плейотропни ефекти, сред които и кардиопротективни - намаляване на ендотелната дисфункция, размера на атеросклеротичните плаки, исхемията и миокардните лезии, подобрене на липидните отклонения, миокардната функция и артериалната хипертонията. В допълнение, при фармакологични концентрации GLP-1 забавя изпразването на стомаха, намалява апетита и по този начин намалява приема на храна (40). GLP-1 също действа и като постпрандиален сигнал за ситост чрез неврохормонални мрежи, които сигнализират на мозъка да потисне апетита и приема на храна, което резултира в загуба на тегло (40). Експерименти проведени с животни предполагат, че екзогенният GLP-1 инхибира апоптозата на панкреатичните бета-клетки и така повишава тяхната пролиферация (10). Интравенозното приложение на GLP-1 увеличава инсулиновата секреция, намалява глюкагоновата секреция и намалява нивата на глюкозата на гладно и след хранене (39). GLP-1 се разгражда за минути от дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) до неактивни пептиди.

Глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP)

GIP се секретира след прием на храна в рамките на минути от ентероендокринните К-клетки, разположени в проксималната област на йеюнума (39,40). GIP помага за поддържане на нормална глюкозна хомеостаза чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на панкреаса. Някои проучванията предполагат, че повишаването на инсулиновата секреция с приема на храна, т. е. инкретиновият ефект се медира предимно от GIP (39). За разлика от GLP-1, GIP не инхибира секрецията на глюкагон и дори може да стимулира секрецията му в условията на еугликемия. Освен това GIP няма ефект върху изпразването на стомаха или върху ситостта. Концентрациите на GIP при пациенти със ЗД2 са или нормални, или леко повишени след хранене, но инсулинотропните му ефекти са нарушени и няма значим ефект върху секрецията на инсулин и концентрациите на глюкоза (при тях е намален инкретиновият ефект). Предполага се, че бета-клетките при пациенти със ЗД2 са резистентни към GIP, а според други проучвания причината е в хипергликемията (53). GIP, подобно на GLP-1, се разгражда за минути от DPP-4 до неактивни пептиди.

GLP-1 рецепторни агонисти

GLP-1 рецепторните агонисти (GLP-1 RA) са медикаменти, прилагани за лечение на ЗД2 и в някои случаи затлъстяване. Към този клас лекарства спадат exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide и albiglutide (изтеглен през 2018 г. от световния пазар по икономически причини). Те могат да бъдат прилагани с други орални антидиабетни лекарства, както и в комбинация с инсулин (17). Tirzepatide е двоен агонист на GIP и GLP-1 рецепторите.

Exenatide е синтетично производно на ексендин-4, който представлява пептид, първоначално изолиран от слюнката на гигантския гущер Гила (*Heloderma suspectum*), с 53% аминокиселинна хомоложност спрямо човешки GLP-1 и резистентен към ефекта на DPP-4. Приложението му е подкожно, в 2 формулировки - два пъти дневно или веднъж седмично (17,49).

Lixisenatide е аналог на ексендин-4 с шест лизинови остатъка, добавени към С-края, за да се придаде резистентност към DPP-4. Приложението му е подкожно, веднъж дневно (17,49).

Liraglutide е аналог на GLP-1, с добавена 16-въглеродна верига на мастна киселина, която маскира мястото на разцепване от DPP-4 и така предотвратява разграждането (инактивирането)

му. Прилага се веднъж дневно като подкожна инжекция (17).

Dulaglutide се състои от две копия на GLP-1 аналог, ковалентно свързани с Fc фрагмент на човешки имуноглобулин (Ig) G4. Прилага се веднъж седмично като подкожна инжекция (17,49).

Semaglutide е аналог на човешкия GLP-1 рецепторен агонист и е свързан чрез хидрофилен спейсър и странична верига на мастна киселина с албумин (17). Semaglutide е разработен както като подкожна инжекция веднъж седмично, а също и като първата орална лекарствена форма на GLP-1 аналог.

Tirzepatide е първият представител на групата двойни агонисти на GIP и GLP-1 рецепторите. Той представлява пептид, съставен от 39 аминокиселини, с фрагмент от мастна двусловна киселина C20, която улеснява свързването с албумин и удължава плазмения му полуживот, като позволява седмично приложение (подкожно) (11).

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**GLP-1 рецепторни агонисти**

GLP-1 RA понижават нивата на глюкоза в кръвта, като глюкозозависимо повишават секреция на инсулин и инхибират секрецията на глюкагон. Освен това могат да намалят апоптозата на бета-клетките на панкреаса и така същевременно да стимулират тяхната пролиферация. Тези медикаменти забавят стомашното изпразване, така намаляват постпрандиалните нива на глюкоза и предизвикват ситост, а също и по централен механизъм водят до намален прием на храна (49).

Двойни агонисти на GIP и GLP-1 рецепторите

Двойният агонист на GIP и GLP-1 рецепторите tirzepatide стимулира първа и втора фаза на инсулиновата секреция. Установено е, че съвместното приложение на GLP-1 и GIP има синергичен ефект, водещ до значително повишен инсулинов и глюкагоностатичен отговор, в сравнение с тяхното приложение поотделно. GLP-1 инхибира секрецията на глюкагон, когато нивата на глюкозата са повишени, докато GIP стимулира секрецията на глюкагон, особено когато нивата на глюкозата са в нормални до ниски граници, а също така подобрява инсулиновата чувствителност. За фармакологичните нива на GLP-1 е доказано, че чрез централен и периферен механизъм на действие воят до намален прием на храна и загуба на тегло. GIP също притежава централни ефекти, водещи до намален прием на храна

при гризачи, но този му ефект не е доказан при хора (21,38).

ПОЛЗИ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С GLP-1 РА

Ефективност по отношение на гликемичния контрол

GLP-1 РА понижават гликирания хемоглобин (HbA1c) с около 1–2%. Ефективността им

с наднормено тегло и съпътстващи заболявания. Съществува хипотеза, че действието им се осъществява чрез различни неврологични пътища спрямо другите представители в групата, което дава обосновката за тяхната различна ефикасност при предизвикване на загуба на тегло (32).

В табл. 1 са сравнени GLP-1 РА в максималните им дози по отношение на средната на губа на тегло след 26 седмично лечение (32).

Табл. 1

GLP-1 РА	Средна загуба на тегло в кг (при изходно тегло 90 кг след лечение 26 седмици)
Exenatide 2 mg седмично	1.1
Exenatide 10 ug два пъти дневно	1.2
Lixisenatide 20 ug веднъж дневно	0.7
Liraglutide 1.8 mg веднъж дневно	1.5
Dulaglutide 1.5 mg седмично	1.1
Semaglutide 1 mg седмично	3.8

варира сред отделните представители в групата, като най-изразено понижение е установено при semaglutide, а най-слабо при lixisenatide. Дългодействащите GLP-1 РА понижават нивата на глюкозата на гладно по-ефективно от кратко действащите, докато кратко действащите GLP-1 РА понижават постпрандиалните глюкозни отклонения в по-голяма степен от дълго действащите агенти. Новият двоен рецепторен агонист Tirzepatide доказва, че превъзхожда по ефективност GLP-1 РА в проучванията SURPASS-1 до 5, с най-изразено подобрене в HbA1c - между 1.9% и 2.6% (17,28,32,49).

Загуба на тегло

Установено е, че терапията с GLP-1 РА води до загуба на тегло. Този ефект е най-изразен при semaglutide 1 mg и варира сред представителите в групата. Освен това дозата, използвана за лечение на ЗД2 и затлъстяване, може да се различава - за постигане на ефектите на загуба на тегло да се изискват по-високи дози. Смята се, че както централни, така и периферни механизми играят роля в активирането на рецептори в централната нервна система, свързани със загубата на тегло. GLP-1 РА намаляват телесното тегло също и чрез намален стомашно-чревен мотилитет и редуциран прием на храна, а също така и чрез повишено чувство за ситост поради активиране на GLP-1 рецептори в различни области на мозъка (17,49).

Semaglutide и Liraglutide в по-високи дози са одобрени за лечение на пациенти със затлъстяване или могат да бъдат предписвани на пациенти

При лечението с представителя на двойните GLP-1 и GIP РА tirzepatide загубата на тегло е също дозозависима и е по-изразена спрямо останалите GLP-1 РА. Tirzepatide 15 mg постига 11.3 кг загуба на телесно тегло със сравними странични ефекти в сравнение с GLP-1 РА dulaglutide във фаза 2 на клиничните изпитвания (след 26 седмици лечение), докато в проучванията SUSTAIN 1–7 при считания за най-мощен към момента GLP-1 РА semaglutide, загубата на телесно тегло е 4.5 кг за 30 седмици до 6.5 кг за 40 седмици приложение (1 mg подкожно) (2,16).

Артериално налягане

Резултати от рандомизирани, контролирани клинични изпитвания и метаанализи установяват, че GLP-1 РА водят до скромно, но важно понижение на систолното артериално налягане (2-5 mmHg), сравнено с плацебо или с инсулин. Този ефект е независим от повлияването на HbA1c и телесното тегло. При exenatide два пъти дневно е наблюдавана и редукция в диастолното артериално налягане (49). В проучванията SURPASS лечението с представителя на двойните GLP-1 и GIP РА tirzepatide намалява систолното артериално налягане с 2.8 до 12.6 mm Hg и диастолното с 0.8 до 4.5 mm Hg (11).

Липиден профил

GLP-1 РА могат да повлияват благоприятно липидния профил чрез индуциране на загуба на тегло. Установено е намаляване на триглицеридите и умерено намаляване на нивата на LDL холестерол (14). Nauck и колеги доказват, че GLP-1 РА понижават нивата на триглицеридите с 18 до

62 mg/dl, в зависимост от конкретния представител на GLP-1 RA, LDL холестерола намалява с 3 до 8 mg/dl, а HDL холестеролът се повишава с по-малко от 1 mg/dl (38). Освен това GLP-1 RA намаляват постпрандиалните триглицериди, като намаляват циркулиращите хиломикрони чрез намаляване на производството на чревни липопротеини (14). В допълнение, tirzepatide повишава активността на липопротеин липазата, което води до повишаване на клирънса на богатите на триглицериди липопротеини, а също понижават нивата на Apo-CIII, което също е с роля в намаляването на нивата на триглицеридите (52).

Сърдечносъдови заболявания

Ефектът на GLP-1 RA върху сърдечносъдовите заболявания е анализиран в редица обширни клинични проучвания. Метаанализ на 7 проучвания, анализиращи сърдечносъдови резултати, при пациенти лекувани с GLP-1 RA, а именно EXSCEL (exenatide), ELIXA (lixisenatide), LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutide), Harmony Outcomes (albiglutide), REWIND (dulaglutide) и PIONEER 6 (перорален semaglutide), съобщава за 12% намаление на сърдечносъдовата смърт, инсулт или инфаркт на миокарда, 16% намаление на фаталните или нефаталните инсулти, 9% намаление на фаталните или нефаталните миокардни инфаркти и 9% намаление на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност (26).

Механизмът, отговорен за тези сърдечносъдови ползи, не е напълно изяснен, но вероятно се дължи на намаляване на HbA1c, телесното тегло, систолното кръвно налягане и постпрандиалните нива на триглицеридите или е свързан с положителния ефект на GLP-1 RA върху ендотелната дисфункция (48).

Ефектът на двойния агонист на GLP-1 и GIP рецепторите върху сърдечносъдовите заболявания все още се анализира в дългосрочното проучване SURPASS-CVOT - NCT04255433.

Бъбречни заболявания

GLP-1 RA са обещаваща терапевтична възможност за пациенти с диабетна нефропатия, с ползи отвъд тяхната понижаваща кръвната захар активност. Предполага се, че ренопротективните ефекти на GLP-1 RA са резултат не само от намаляване на нивата на кръвната захар, артериалното налягане и телесното тегло, но и от тяхното директно действие върху бъбреците. Основните ренопротективни механизми на GLP-1 RA са инхибиране на оксидативния стрес и възпалението, а също и индуциране на натриуреза (54).

Проучвания, проведени с представители на GLP-1 RA, демонстрират, че приложението им повлиява предимно албуминурията и намалява прогнозирания спад на скоростта на гломерулната филтрация (eGFR). Въпреки че GLP-1 RA могат да се прилагат при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и eGFR до 15 mL/min/1,73 m², безопасността им при пациенти с напреднала ХБН (стадий 5) изисква да бъде анализирана (54). В ход са допълнителни проучвания за по-цялостен анализ на ефекта на GLP-1 RA върху бъбречните заболявания при пациенти със захарен диабет (изпитването FLOW) (46). Освен това е нужно да се проучи дали комбинираното лечение с GLP-1 RA и други класове средства с благоприятни ефекти върху бъбреците ще има синергични ренопротективни ефекти при пациенти с диабетна нефропатия.

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (НСЧБ)

Установено е, че GLP-1 RA подобряват чернодробните ензими и натрупването на мазнини в черния дроб, а също така способстват за лечението на стеатохепатита при пациенти с НСЧБ (33). Намаляването на телесното тегло и подобреният гликемичен контрол в резултат на терапията с тези лекарства са решаващи фактори за подобряването на параметрите на НСЧБ. Освен това GLP-1 RA имат хепатопротективно и антистеатозно действие, като инхибират на клетъчната смърт и стимулират липолизата (19). Няма налични доказателства за ефикасността на GLP-1 RA по отношение на подобряването на съществуваща чернодробна фиброза при пациенти с НСЧБ, но данните са обещаващи и предполагат, че са необходими по-големи и по-продължителни проучвания за ефекта на тези лекарства при пациенти с НСЧБ. Очакват се допълнителни ползи от двойните агонисти, но също и за тях са необходими специфични клинични изпитвания при хора (43).

ОСНОВНИ РИСКОВЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С GLP-1 RA

Реакции на мястото на инжектиране

Реакциите на мястото на инжектиране като обрив и еритем са чести при GLP-1 RA, особено при дълго-действащите представители. При представителя exenatide (веднъж седмично) се наблюдава и риск от възникване на подкожни възли (49). Пациентите могат да образуват антитела

срещу определени GLP-1 аналози и това да повлияе върху ефикасността им (особено exenatide веднъж седмично). Тази имуногенност може да провокира реакции на мястото на инжектиране и дори потенциална анафилаксия (31).

Гастроинтестинални нежелани реакции

Най-честите нежелани реакции при GLP-1 RA са гастроинтестинални и включват гадене, повръщане и диария. Има данни, че при кратко действащите GLP-1 RA стомашно-чревните странични ефекти са по-изразени. Тези симптоми обикновено са преходни и могат да бъдат намалени чрез постепенно повишаване на дозата. Вследствие на гастроинтестиналните симптоми може да се наблюдава дехидратация, която може да резултира в остро бъбречно увреждане (рядко, но предимно exenatide) (17).

Други чести нежелани лекарствени реакции включват главоболие, замаяване и назофарингит.

Заболявания на жлъчната система

Обсервационни проучвания установяват връзка между лечението с GLP-1 RA и заболявания на жлъчните пътища и жлъчния мехур (13). Освен това метаанализ на рандомизирани проучвания при пациенти, лекувани с GLP-1 RA, съобщава за повишен риск от холелитиаза (37). По-високите дози и по-дългата продължителност на лечението повишават риска от заболяване на жлъчния мехур (20). Големи сърдечносъдови проучвания с liraglutide (LEADER), exenatide (EXSCAL) и lixisenatide (ELIXA) също съобщават за повишен риск от заболяване на жлъчния мехур или жлъчните пътища, въпреки това при голямото сърдечносъдово проучване, проведено със semaglutide (SUSTAIN 6), не наблюдава повишение на риска. Съществува хипотеза, че загубата на тегло и/или намалената подвижност на жлъчния мехур, предизвикана от GLP-1 RA, може да допринесе за риска от заболяване на жлъчния мехур (23,34,38,45).

Рак на щитовидната жлеза

При предклинични проучвания с GLP-1 RA, проведени с гризачи, е установен риск от хиперплазия на С-клетките на щитовидната жлеза и медуларен клетъчен карцином. Въпреки това още не е установена напълно връзката между употребата на GLP-1 RA и рак на щитовидната жлеза при хора. Метаанализ на четирите големи проучвания за сърдечносъдови резултати, описани по-горе, не демонстрира повишен риск от медуларен рак на щитовидната жлеза при лечение с GLP-1 рецепторен агонист (6). Въпреки това актуални проучвания по темата предполагат за повишен риск от рак на щитовидната жлеза при

пациенти, лекувани с тези медикаменти. В метаанализ на 35 рандомизирани клинични изпитвания, проведен през 2022 г. и включващ 77 483 пациенти, е идентифициран риск, но без статистическа значимост (24). Френско проучване от 2023 г., включващо 2562-ма пациенти с диабет тип 2, съобщава за статистически значимо повишен риск от всички карциноми на щитовидната жлеза, както и медуларен рак на щитовидната жлеза при пациенти, лекувани с GLP-1 RA от една до три години. Според същото проучване при пациентите, приемали лекарството под една или над 3 години, също се наблюдава по-висок риск от злокачествено заболяване на щитовидната жлеза, но без това откритие да е статистически значимо, поради малкия брой клинични случаи (8). Важно е да се отбележи, че диабетът и затлъстяването са фактори, повишаващи риска от рак на щитовидната жлеза и GLP-1 RA продължават да се следят за подобни нежелани събития, защото са необходими допълнителни проучвания, за да се предоставят повече доказателства за ролята на инкретиновата система в карциногенезата на щитовидната жлеза (50).

Панкреатит

За GLP-1 RA е характерно субклинично повишение на панкреатичните ензими, а също има данни и за остър панкреатит, включително потенциално фатален хеморагичен и некротизиращ тип (17). Засега не е доказана пряка връзка между GLP-1 аналозите и панкреатита или рака на панкреаса. Метаанализ на четирите големи проучвания за сърдечносъдови резултати при лечение с GLP-1 рецепторен агонист не демонстрира повишен риск от панкреатит или рак на панкреаса при лечение с тях (7,29). Метаанализът на всичките седем проучвания за сърдечносъдови резултати също не демонстрира увеличение на панкреатита при лечение с GLP-1 рецепторен агонист (47). ЗД2 и хипертриглицеридемията са независими рискови фактори за панкреатит и трябва да се имат предвид при изследването на възможна връзка между GLP-1 RA и панкреатита. Въпреки това се смята, че е разумно GLP-1 RA да не се предписват на пациенти с няколко рискови фактора за развитие на панкреатит, като тежка хипертриглицеридемия или прием на алкохол, до окончателното установяване на връзката между GLP-1 RA и ефекта им върху панкреасната тъкан (18).

Ретинопатия

В проучването за сърдечносъдови резултати SUSTAIN 6 се установява, че честотата на усложненията на ретинопатията са значимо по-често

срещани в групата на semaglutide в сравнение с плацебо групата (34). Този повишен риск от усложнения на ретинопатията се отдава на степента и бързината на намаляване на HbA1c през първите 16 седмици от лечението при пациенти, които са имали предшестваща ретинопатия и лош гликемичен контрол в началото (51). Метаанализ на 6 сърдечносъдови проучвания с GLP-1 рецепторни агонисти, включващ 49 936 пациенти, не установява връзка между лечението с GLP-1 PA и ретинопатия, но открива значима връзка между ретинопатията и степента на намаляване на HbA1c, подкрепяйки хипотезата за това от проучването SUSTAIN 6 (6). В други проучвания за сърдечносъдови резултати, проведени сред хиляди пациенти, лекувани с GLP-1 PA Lixisenatide (проучването ELIXA), Liraglutide (проучването LEADER), Exenatide (проучването EXSCEL) и Albiglutide (проучването Harmony Outcomes), не се съобщава за повишен риск от диабетна ретинопатия (22,23,35,45). В метаанализ на 60 проучвания с общо 60 077 пациенти лечението с GLP-1 PA също не повишава честотата на диабетна ретинопатия, оток на макулата, отлепване на ретината или кръвоизлив в ретината. Въпреки това честотата на кръвоизлив в стъкловидното тяло е по-висока при пациенти, лекувани с GLP-1 PA, в сравнение с плацебо (3).

От разгледаното дотук се смята, че лечението с GLP-1 PA не води до увеличаване на риска от диабетна ретинопатия, но въпреки това актуална информация по темата ще внесе текущото проучване FOCUS (с идентификатор: NCT03811561), което е с планирано проследяване за 5 години и ще изследва дългосрочните ефекти на semaglutide в сравнение с плацебо върху диабетна ретинопатия при 1500 пациенти с диабет тип 2, като използва валидирани и стандартни офталмологични оценки (44).

„Ozempic face“

Установено е, че бързата загуба на тегло и мазнини с GLP-1 PA semaglutide може да се отрази върху вида на лицето. Терминът „Ozempic face“ е въведен от дерматолога Paul Jarrod Frank, за да опише характерния изтощен вид при някои пациенти, лекувани със semaglutide. Наблюдава се загуба на мазнини и обем в лицето, намален колаген и еластин, резултиращо в бръчки, изтощена и отпусната кожа (25).

Нежелани лекарствени реакции при Tirzepatide

Нежеланите лекарствени реакции, разглеждани за GLP-1 PA, важат и при представителя на групата двойни GLP-1 и GIP рецепторни агонис-

ти tirzepatide. При пациентите, лекувани с препаратата, чести НЛР са гадене, диария, повръщане, диспепсия, запек и намален апетит, а макар и рядко има риск от панкреатит, заболяване на жлъчния мехур (холелитиаза, жлъчни колики и холецистектомия) (36).

Други

Повишена сърдечна честота

Ефектите на GLP-1 PA върху сърдечната честота (СЧ) се различават при различните представители. Кратко действащите GLP-1 PA водят до умерено увеличение на СЧ (1–3 удара в минута), докато дълго действащите GLP-1 PA са свързани с по-изразено и устойчиво увеличение (3–10 удара в минута), а лечението с tirzepatide учеличава СЧ между 2 и 4 удара в минута. Клинични проучвания установяват, че индуцираното от тези медикаменти повишение на СЧ не води до повишен сърдечносъдов риск при пациентите със ЗД2, но изразеното увеличение на СЧ може да бъде свързано с неблагоприятни клинични резултати при пациентите с напреднала сърдечна недостатъчност (30).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Бъбречно увреждане

GLP-1 PA трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с тежко увреждане на бъбреците, тъй като при тази специална популация са по-вероятни изобщо нежелани лекарствени реакции, в това число и свързани с лечение с този клас медикаменти. Данните при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност са ограничени и приложението на GLP-PA не се препоръчва при тези пациенти (15).

Exenatide е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или терминален стадий на бъбречна болест (листовка).

Седмичният exenatide не се препоръчва за употреба при пациенти с eGFR <45 mL/min/1.73 m² или краен стадий на бъбречна болест (листовка).

Lixisenatide не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (eGFR <15 mL/min/1.73 m²) (листовка).

Няма препоръки за коригиране на дозата при лечение с liraglutide, semaglutide, dulaglutide или tirzepatide (листовка).

Други

Противопоказанията за използване на агонисти на GLP-1 включват свръхчувствителност и бременност. Препоръчва се прилагане на кон-

трацепция при жени в детеродна възраст, прилагащи този клас лекарства.

Не се препоръчва приложението на аналозите на GLP-1 при пациенти с тежки стомашно-чревни заболявания като гастропареза и възпалително заболяване на червата.

Агонистите на GLP-1 са противопоказани при популации пациенти с лична или фамилна анамнеза за множествена ендокринна неоплазия тип 2А, множествена ендокринна неоплазия тип 2В или медуларен рак на щитовидната жлеза поради риск, установен при опитни животни (9).

Употребата на GLP-1 РА е свързано с риск от развитие на остър панкреатит, за това те не бива да бъдат предписвани на пациенти с анамнеза за панкреатит или с висок риск от панкреатит, а също така лечението трябва да се прекрати при пациенти, развили панкреатит по време на лечението с този клас медикаменти (1).

Лекарствени взаимодействия

Предимство на GLP-1 РА е, че съществува нисък риск от леки епизоди на хипогликемия. Поради механизма им на действие при този клас лекарства не се наблюдават големи хипогликемични епизоди, както и комбинирането им с metformin или тиазолидиндиони не се асоциира с хипогликемия. При комбинацията на GLP-1 РА или tirzepatide със сулфонилурейни препарати или инсулин обаче има риск от хипогликемия. Той може да бъде намален чрез намаляване на дозата (на сулфонилуреите и инсулина) (15).

Токсичност

Изследванията, свързани с предозиране на GLP-1 РА, са ограничени. При приемане на токсични дози са установени предимно гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане, диария, прекомерно оригване и абдоминална болка. При регистрираните клинични случаи не са наблюдавани панкреатит или хипогликемия. Лечението се състои от поддържащи грижи, включително антиеметици, за контролиране на прекомерното гадене и повръщане (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инкретиномиметиците - GLP-1 РА, както и двойният агонист на GIP и GLP-1 рецепторите представляват съвременна и ефективна терапия на пациенти със ЗД2. Приложението им е свързано с подобряване на гликемичния контрол, както и много допълнителни ползи за пациентите, лекувани с тях. Сред тези ползи са загуба на телесна маса, благоприятно повлияване на липидния профил, намаляване на артериалното налягане и положителен ефект върху сърдечносъдо-

вите заболявания, потвърден в редица клинични проучвания.

Въпреки това употребата на този сравнително нов клас лекарства може да бъде свързана с определени странични ефекти. Най-честите са стомашно-чревни симптоми, а също така реакции на мястото на инжектиране, главоболие и назофарингит, но те обикновено не водят до прекъсване на терапията. Проучванията предполагат за повишен риск от панкреатит и рак на щитовидната жлеза при пациенти, лекувани с тези медикаменти, но няколко метаанализи не успяват да потвърдят връзката между приложението им и развитието на тези нежелани ефекти. Текущи и бъдещи проучвания трябва да оценят и изяснят допълнително сърдечносъдовия и цялостния профил на безопасност на GLP-1 РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother*. 2010 May;44(5):904-9.
2. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409-18.
3. Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:188-193.
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135.
5. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. (1902) 28:325-53.
6. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2021;44:290-296.
7. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:105-113.
8. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care* 1 February 2023; 46 (2): 384-390.
9. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin

- release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010 Apr;151(4):1473-86.
10. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145:2653-2659.
 11. Bucheit J, Ayers J, Pamulapati L, et al. A Novel Dual Incretin Agent, Tirzepatide (LY3298176), for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80:171-179.
 12. Elmehdawi RR, Elbarsha AM. An accidental liraglutide overdose: case report. *Libyan J Med*. 2014;9(1):23055.
 13. Faillie JL, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1474-1481.
 14. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36:2288-2296.
 15. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014 Fall-Winter;11(3-4):202-30.
 16. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2180-2193.
 17. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3070.
 18. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B, et al. A systematic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab*. 2014, 16:1041-7.
 19. Gupta NA, Kolachala VL, Jiang R, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exendin 4 has a protective role in ischemic injury of lean and steatotic liver by inhibiting cell death and stimulating lipolysis. *Am. J. Pathol*. 2012;181:1693-1701.
 20. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182:513-519.
 21. Heise T, Mari A, DeVries JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:418-429.
 22. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.
 23. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, T et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
 24. Hu W, Song R, Cheng R, et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2022 13 927859.
 25. Humphrey CD, Lawrence AC. Implications of Ozempic and Other Semaglutide Medications for Facial Plastic Surgeons. *Facial Plast Surg* 2023; 39(06): 719-721.
 26. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-785.
 27. La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad Royal Med Belg*. (1932) 12:620-34.
 28. Lingvay I, Mosenzon O, Brown K, et al. Systolic blood pressure reduction with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: insights from SURPASS clinical program. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Mar 24;22(1):66.
 29. Liu Y, Tian Q, Yang J, et al. No pancreatic safety concern following glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies: A pooled analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34:e3061.
 30. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:6.
 31. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):317-32.
 32. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:1213-1223.
 33. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022;7:367-378.

34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
36. Mishra R, Raj R, Elshimy G, et al. Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc.* 2023 Jan 26;7(4):bvad016.
37. Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1233–1241.
38. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136:849–870.
39. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20 Suppl 1:5–21.
40. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:525–536.
41. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, et al. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019;42:1912–1920.
42. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23 Suppl 3:5–29.
43. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 15;24(2):1703.
44. Novo Nordisk A/S. A research study to look at how semaglutide compared to placebo affects diabetic eye disease in people with type 2 diabetes (FOCUS); [about 9 screens]. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD, National Library of Medicine (US), 2000. NLM Identifier: NCT03811561. Accessed 11 September 2020. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>
45. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–2257.
46. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Nov;38(9):2041–2051.
47. Singh AK, Gangopadhyay KK, Singh R. Risk of acute pancreatitis with incretin-based therapy: a systematic review and updated meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:461–468.
48. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:157.
49. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:566–592.
50. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 16(4), 1103–1123. Retrieved Nov 19, 2023, from <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0087>
51. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:889–897.
52. Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:2451–2459.
53. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1551–58.
54. Yu JH, Park SY, Lee DY, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Res Clin Pract.* 2022 Mar;41(2):136–149.

Адрес за кореспонденция:
 Надежда Хвърчанова
 Факултет по фармация
 бул. „Цар Освободител“ 84
 Варна, 9000
 e-mail: nhvarchanova@yahoo.com