

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Ośrodek Szkolenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

Praca specjalizacyjna

Farmacja apteczna

**Omówienie preparatów zawierających analogi GLP – 1
zarejestrowanych w Polsce – opinia pacjentów**

mgr farm. Joanna Krótka

Kierownik specjalizacji

dr hab. n. farm. Dorota Wątróbska-Świetlikowska

Gdańsk 2024 r.

Spis treści

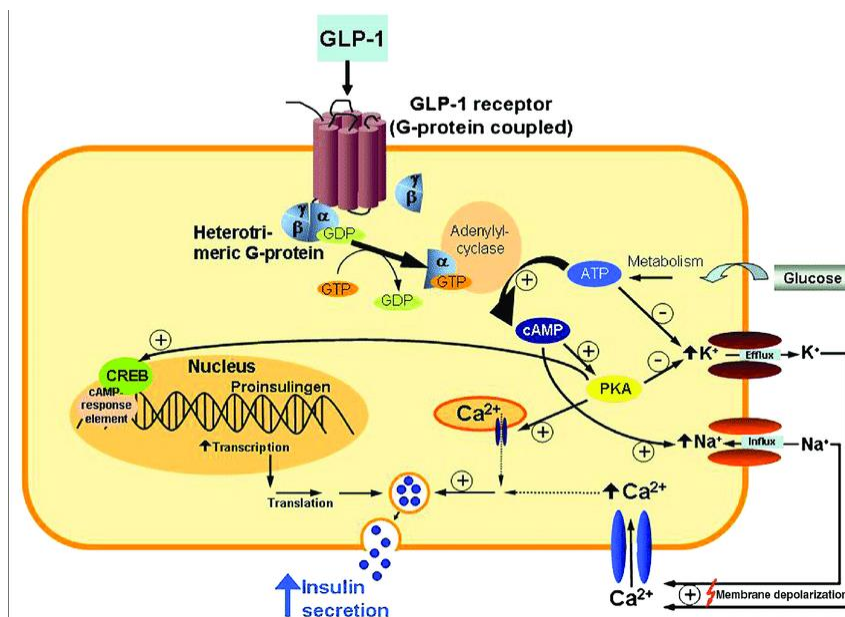
1.Wstęp	2
2.Przegląd najnowszych informacji	7
3.Metodologia	10
4.Wyniki i omówienie	10
4. Wnioski	17
5.Bibliografia	18

1. Wstęp

Zgodnie z raportami WHO liczba chorych na cukrzycę jest czterokrotnie wyższa niż w roku 1980. Wzrost zachorowalności na cukrzycę typu 2 jest w ścisłej korelacji ze wzrostem liczby chorych na otyłość [1]. Rozwój technologiczny i cywilizacyjny przyczynił się do obserwowanego w ostatnich dziesięcioleciach trendu. W wyniku nadwagi i otyłości oraz powikłań z nimi związanych co roku na świecie umiera 2,8 miliona ludzi. Ważne jest więc kompleksowe podejście w terapii hipoglikemizującej.

Najnowsze wytyczne towarzystw diabetologicznych wskazują na konieczność prewencji przewlekłych powikłań cukrzycy oraz redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach na popularności zyskały mimetyki inkretynowe, znane także jako analogi receptora GLP-1 [2].

Leki inkretynowe naśladują działanie wydzielonego w odpowiedzi na strawiony pokarm hormonu glukagonopodobnego typu 1. Ich mechanizm działania jest zależny od stężenia glukozy w osoczu i polega na aktywacji receptora GLP-1 [3]. W wyniku pobudzenia receptora dochodzi do uwolnienia jonów Ca^{2+} indukowanego przez kanał K_{ATP} i zależnego od niego uwalniania insuliny przez komórki β trzustki oraz zahamowania wydzielania glukagonu (Rycina 1). Dodatkowo analogi GLP-1 opóźniają opróżnianie żołądka oraz oddziałują na ośrodek sytości, zmniejszając łaknienie. Mimetyki inkretynowe w odróżnieniu do endogennego hormonu glukagonopodobnego są odporne na działanie peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV) i ich okres półtrwania jest dłuższy. Ze względu na przedstawiony mechanizm działania jako wskazania do ich stosowania wymienia się cukrzycę typu 2 oraz otyłość.



Rycina 1. Mechanizm działania analogów hormonu glukagonopodobnego typu 1 [4].

W Polsce zarejestrowanych jest obecnie 6 substancji leczniczych: ekstenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, semaglutyd, liksysenatyd oraz tirzepatyd (Tabela 1) [5]. Ostatnia z wymienionych jest tzw. twinkretyną. Oznacza to, że jest selektywna wobec receptora GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego) i dzięki temu naśladuje działanie obydwu hormonów, które naturalnie występują w naszym organizmie [6].

Tabela 1. Wykaz substancji czynnych oraz produkty lecznicze z grupy analogów GLP-1 zarejestrowanych w Polsce

Lp.	Substancja czynna	Nazwa handlowa
1	Eksenatyd	Byetta, Bydureon
2	Liraglutyd	Victoza, Saxenda
3	Dulaglutyd	Trulicity
4	Semaglutyd	Ozempic, Wegovy, Rybelsus
5	Liksysenatyd	Lyxumia
6	Tirzepatyd	Mounjaro

Pierwszą substancją czynną dostępną na rynku jest ekstenatyd. Występuje on w postaci roztworu do wstrzykiwań, w dawkach 5 µg oraz 10 µg (Byetta) [7] oraz proszek i rozpuszczalnik

do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg (Bydureon) [8]. Lek Byetta ze względu na szybkość uwalniania i krótki okres półtrwania (2,4 h) należy przyjmować dwa razy dziennie, natomiast Bydureon dzięki swojej postaci umożliwia przyjmowanie leku raz w tygodniu. Obydwa preparaty są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z innymi lekami. Eksenatyd jest eliminowany głównie przez nerki, w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową chorobą nerek. U niektórych chorych stosujących: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, NLPZ i leki moczopędne odnotowano zmianę czynności nerek. Stosowanie eksenatydu skutkuje bardzo szybką utratą masy ciała, powyżej 1,5 kg w ciągu tygodnia, co może mieć szkodliwe skutki, dlatego zalecana jest kontrola pacjentów pod kątem kamicy żółciowej. Stosując Byette należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na metakrezol, który pełni funkcje substancji konserwującej [7]. W przypadku preparatu Budyreon obserwowano w miejscu wstrzyknięcia drobne guzki [8]. Stwierdzono, że powodem ich powstawania była obecność polimeru poli (D,L-laktydo-koglikolidu). Wszelkie badania przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego wskazują jednak na korzystniejszy profil jego stosowania od postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Odstawiając lek o przedłużonym uwalnianiu należy mieć na uwadze, iż stężenie substancji czynnej w organizmie zmniejsza się przez 10 tygodni.

Kolejną substancją, która pojawiła się na rynku jest liraglutyd, dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, w preparatach Victoza [9] oraz Saxenda w dawkach 6 mg/ml [10]. Wydłużony profil działania tych leków jest wynikiem wiązań między cząsteczkami, które opóźnia wchłanianie oraz wiązań z albuminą, a także większej stabilności na działanie enzymów DDP-IV i neutralnej endopeptydazy. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga jest po około 11h. Liraglutyd ulega metabolizmowi podobnie jak duże białka, w odróżnieniu od eksenatydu nie jest eliminowany przez nerki. Wraz ze wzrostem masy ciała ekspozycja na liraglutyd zmniejsza się. W przypadku Victozy jako główne wskazania do przyjmowania leku podaje się niedostatecznie kontrolowaną cukrzycę typu II w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi tj.: metforminą lub sulfonilomocznikiem, czy też metforminą i tiazolidynedionem lub metforminą i sulfonilomocznikiem [9]. Zalecana dawka dobową nie powinna przekraczać 1,8 mg. Wskazaniem do stosowania Saxendy jest kontrola masy ciała pacjentów powyżej 12 r.ż. przy

dotychczasowym zwiększonym wysiłku fizycznym i niskokalorycznej diecie, przy czym większy jest spadek względnej ilości tkanki trzewnej niż podskórnej [10]. Maksymalna dozwolona dawka dobową w tym zaleceniu wynosi 3 mg. Jeżeli po 12 tygodniach jej stosowania BMI lub BMI z jednym odchyleniem standardowym nie zmniejsza się minimum o 4 %, należy przerwać i ocenić efekty leczenia. Większe dawki wykorzystywane w leczeniu otyłości przyczynić mogą się do wystąpienia zapalenia pęcherzyka żółciowego i kamicy żółciowej. Ostrożność zalecana jest również u pacjentów z chorobami tarczycy w wywiadzie, ze względu na zaobserwowane w badaniach klinicznych powiększenie gruczołu, wzrost stężenia kalcytoniny oraz rozwój nowotworu tarczycy. Leczenie liraglutydem przyczynia się do istotnego zmniejszenia stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego.

Następnym dostępnym na rynku analogiem GLP-1 jest dulaglutyd. Zarejestrowany w dawkach: 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg oraz 4,5 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu pod nazwą handlową Trulicity [11]. Wskazany jest pacjentom powyżej 10 r.ż. w leczeniu cukrzycy typu 2 w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipoglikemizującymi. Maksymalne dawki zalecane odpowiednio dorosłym i dzieciom wynoszą 4,5 mg oraz 1,5 mg raz w tygodniu. Przedłużone działanie dulaglutylu wynika z odporności na rozkład przez DPP-IV oraz budowy substancji. Cząsteczka skonstruowana jest z połączonych wiązaniem dwusiarczkowym dwóch identycznych łańcuchów zmodyfikowanej sekwencji analogu GLP-1 połączonych ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G4. Taka budowa przyczynia się do zmniejszenia reakcji immunologicznej organizmu. Duży rozmiar mimetyku inkretynowego spowalnia wchłanianie i wydłuża okres półtrwania do 4,7 dnia, stężenie maksymalne osiąga po 48 h. Podanie preparatu razem z inhibitorem DPP-IV powoduje wzrost ekspozycji na dulaglutyd. Przyjmuje się, iż metabolizm dulaglutylu odbywa się w ogólnym szlaku rozkładu białek. Farmakokinetyka dulaglutylu jest zbliżona u osób zdrowych oraz chorych na łagodne, umiarkowane ciężkie lub ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Następną substancją z grupy analogów GLP-1 jest semaglutyd. Wchodzi on w skład roztworów do wstrzykiwań: Ozempic (dawki: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg) [12], oraz Wegovy (dawki: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg) [13], a także tabletek pod nazwą handlową Rybelsus (dawki: 3 mg, 7 mg, 14 mg) [14]. Wskazaniem do stosowania preparatów Ozempic oraz Rybelsus jest niedostatecznie kontrolowana cukrzyca typu 2 zarówno w monoterapii, jak

i w skojarzeniu z innymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu cukrzycy u osób dorosłych. Lek Wegovy zarejestrowany jest w leczeniu otyłości [13]. Preparaty w postaci roztworu podaje się raz w tygodniu. Maksymalne dopuszczalne dawki wynoszą odpowiednio dla Ozempicu i Wegovy 2 mg oraz 2,4 mg. Wydłużony czas działania semaglutynu podanego podskórnie wynika z wiązania substancji z albuminami i oporności przed rozkładem metabolicznym. Maksymalne stężenie osiąga po 1-3 dniach. Preparat w postaci tabletek należy przyjmować raz dziennie na pusty żołądek, popijając niewielką ilością wody [14]. Zalecane jest także oczekiwanie minimum 30 minut przed posiłkiem lub napojem. Maksymalna dawka dopuszczona do stosowania wynosi 14 mg. Istotne jest przestrzeganie schematu dawkowania, ze względu na zmienne wchłanianie substancji oraz niską biodostępność. Codzienna podaż i długi okres półtrwania zmniejszają dobowe wahania ekspozycji. W przypadku semaglutynu podawanego doustnie maksymalne stężenie leku osiągnięte jest w ciągu godziny. Dawka 14 mg doustnie jest porównywana do dawki 0,5 mg podawanej podskórnie pod względem ekspozycji. Jego metabolizm przebiega na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego. Podejrzewa się, że w rozkładzie uczestniczy NEP - enzym obojętna endopeptydaza. Semaglutyn jest wydalany głównie z moczem i kałem. Semaglutyn hamuje apetyt, zmniejsza podaż kalorii oraz ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe, przyczynia się także do obniżenia stężenia triglicerydów i cholesterolu VLDL. Zaobserwowano, iż u pacjentów, którzy stracili więcej masy ciała, częściej wypadały włosy. Semaglutyn powodował częstsze występowanie powikłań, które wynikały z retinopatii cukrzycowej.

Kolejną substancją, która pojawiła się na rynku jest liksysenatyd, dostępny w preparacie Lyxumia w dawkach 10 μ g oraz 20 μ g [15]. Wskazany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań, który pacjent podaje podskórnie raz na dobę. Liksysenatyd wiąże się z albuminami w 55%, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 3h. Metabolizowany jest na drodze rozkładu białek i wydalany jest głównie przez nerki. Ze względu na obecność metakrezolu mogą u niektórych pacjentów wystąpić reakcje alergiczne.

Ostatnim zarejestrowanym preparatem jest Mounjaro, zawierający w swoim składzie tirzepatyd w dawkach: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg [16]. Wskazany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipoglikemizującymi. Występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań. Przedłużone działanie osiąga dzięki budowie,

która umożliwia wiązanie z albuminami, dodatkowo okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5 dni, dzięki czemu może być stosowany raz w tygodniu. Maksymalne stężenie osiąga po 8-72 h po podaniu. Maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg. Tirzepatyd metabolizowany jest przez rozkład szkieletu peptydowego.

Oprócz preparatów, w których analogi receptora GLP-1 występują samodzielnie, istnieją leki zawierające połączenie mimetyków inkretynowych z insuliną. Należą do nich:

- Suliqua (liksysenatyd + insulina glargine)
- Xultophy (liraglutyd + insulina degludec)

Pierwszy z wymienionych występuje w dawkach 100 IU/ml insuliny glargine i 50 µg/ml lub 33 µg/ml liksysenatydu w postaci roztworu do wstrzykiwań [17]. Zalecany jest w terapii cukrzycy typu 2 w uzupełnieniu do metforminy lub metforminy i inhibitora SGLiT-2. Przed rozpoczęciem terapii zalecane jest przerwanie leczenia insuliną bazalną lub analogiem GLP-1 lub lekiem hipoglikemizującym innym niż metformina i inhibitor SGLT-2. Należy bezwzględnie przestrzegać schematów dawkowania uwarunkowanych od dotychczasowej terapii pacjenta. Maksymalne dawki dobowe dla insuliny glargine i liksysenatydu wynoszą odpowiednio 60 IU i 20 µg. Preparat podaje się raz na dobę, godzinę przed posiłkiem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, należy częściej kontrolować stężenie glukozy i korygować dawkę leku. Ze względu na metakrezol w składzie preparatu, wystąpić może reakcja alergiczna.

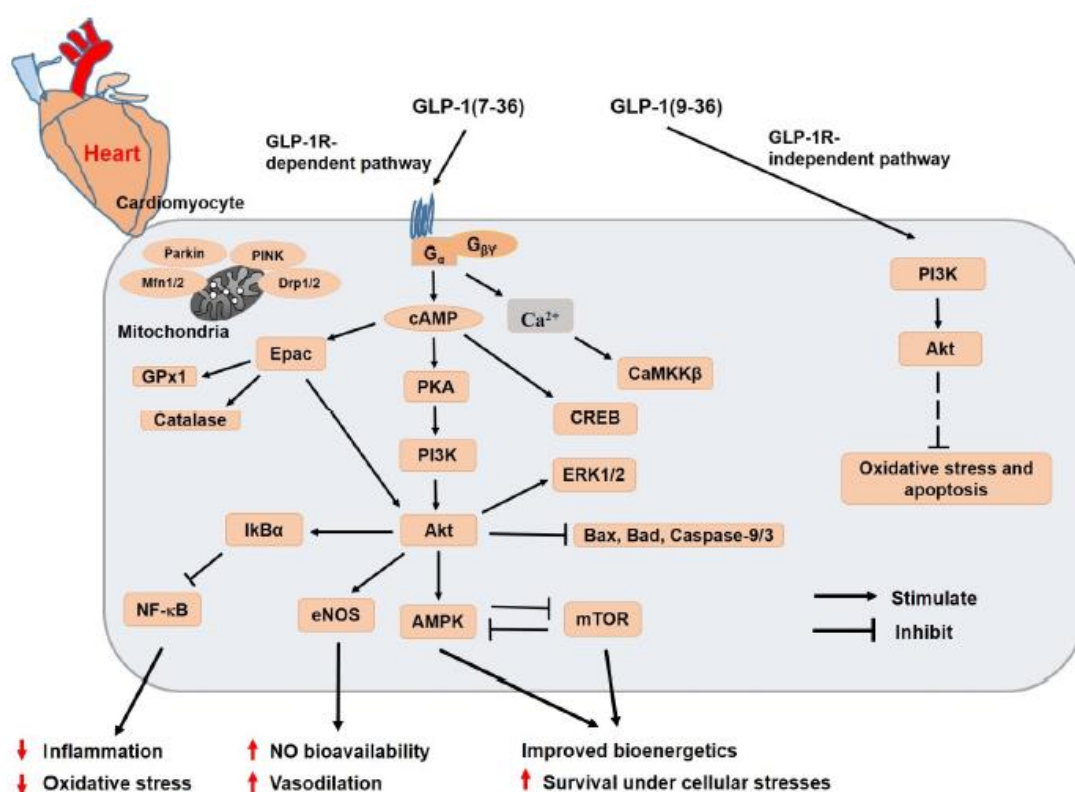
Xultophy zawiera w swoim składzie insulinę degludec oraz liraglutyd w dawkach 100 IU/ml i 3,6 mg/ml [18]. Preparat ten występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań, który należy podać raz dziennie. Maksymalna dawka dobowa wynosi 50 IU insuliny degludec oraz 1,8 mg liraglutynu. Wskazany jest w terapii cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Dawka leku dostosowywana jest indywidualnie dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać terapię analogiem GLP-1 oraz insuliną i dobrać odpowiednią dawkę leku zgodnie ze schematem dawkowania. Nie powinno się podawać Xultophy pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Zaleca się wzmożoną kontrolę u chorych na tarczycę, ze względu na działania niepożądane związane z tym gruczołem.

W przypadku wszystkich wymienionych preparatów należy mieć na uwadze możliwe wystąpienie ostrego zapalenia trzustki, które objawia się silnym bólem brzucha. U pacjentów,

którzy stosują leki inkretynowe łącznie z insuliną i/lub pochodnymi sulfonylomocznika zaleca się skorygowanie ich dawek, ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii. Dodatkowo u chorych leczonych analogami GLP-1 może dojść do odwodnienia na skutek zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ważne jest, aby pacjenci dbali o odpowiednie nawodnienie organizmu w trakcie terapii. W badaniach klinicznych przed dopuszczeniem leków do obrotu, zwrócono uwagę na możliwe przyspieszenie akcji serca u chorych. Podczas przyjmowania innych preparatów, ważne jest, aby pamiętać o opóźnionym opróżnianiu żołądka, w wyniku działania analogów GLP-1. Dotyczy to w szczególności leków o wąskim indeksie terapeutycznym oraz leków, które mają szybko wchłaniać się z przewodu pokarmowego.

2. Przegląd najnowszych informacji

Ostatnie badania dowodzą, iż długotrwała ekspozycja na analogi GLP-1 może wpływać kardioprotekcyjnie (Rycina 2) [19]. Jest to wynik różnych mechanizmów związanych z kurczliwością serca, wychwytem glukozy przez mięsień sercowy, stres oksydacyjny serca, uszkodzeniem niedokrwiennym i reperfuzyjnym oraz homeostazą mitochondriów. Efektem ich działania jest prewencja przed uszkodzeniem mięśnia sercowego oraz jego niedokrwieniem, wzrost rytmu serca i pojemności minutowej serca, poprawa metabolizmu glukozy oraz kwasów tłuszczowych, rozszerzanie naczyń krwionośnych, wzrost wydzielania ANP (przedsionkowego peptydu natriuretycznego), a także działanie przeciwzapalne. Dokładne poznanie szlaków sygnałowych GLP-1 pozwoli na szersze wykorzystanie tej klasy leków w przyszłości.



Rycina 2. Diagram reprezentujący kardioprotekcyjny mechanizm działania analogów GLP-1 na kardiomiocyty [20].

Obecnie trwają również badania z wykorzystaniem mimetyków inkretynowych w terapiach chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [21]. Wykazano, że liksysenatyd oraz eksenatyd przenikają przez barierę krew-mózg (BBB) i dzięki temu mogą być wykorzystane w leczeniu wyżej wymienionych chorób.

Próby z wykorzystaniem semaglutynu oraz liraglutynu dowiodły, że te substancje nie przenikają bariery krew-mózg, ale ich obecność w innych regionach poza BBB sugeruje, iż mogą one działać właśnie tam. Agoniści receptora GLP-1 wywierają wpływ na funkcję neuronów poprzez wiele mechanizmów. Obejmują one zmniejszenie stanu zapalnego, zmniejszenie fosforylacji tau i poprawę funkcji synaptycznych. Badanie oceniające liraglutyn w chorobie Alzheimera (ELAD) zakończyło niedawno 12-miesięczne badanie kliniczne fazy 2b liraglutynu u 204 pacjentów z AD, oczekujące na publikację [21]. Wstępne wyniki kliniczne sugerują, że agoniści receptora GLP-1 mogą zapewnić skuteczną strategię terapeutyczną u pacjentów z AD i osób z grupy ryzyka, jednak nadal brakuje wystarczających dowodów w dużych próbach klinicznych, aby wyciągnąć jakiegokolwiek jednoznaczne wnioski. Semaglutyn wchodzi w fazę 3 oceny u pacjentów z wczesną AD. W przypadku choroby Parkinsona (PD) zatwierdzone metody leczenia są ukierunkowane na neurotransmisję dopaminergiczną z lewodopą stanowiącą podstawę leczenia zwiększającego produkcję dopaminy i łagodzącego objawy motoryczne. Jednak po długotrwałym podawaniu lewodopy często pojawiają się poważne działania niepożądane, w tym dyskinezy, a obecnie nie ma dostępnych metod leczenia, które zatrzymują postęp choroby [21]. W 2017 r. przeprowadzono jednośrodkowe, randomizowane, podwójnej ślepej próby badanie kliniczne w celu oceny skuteczności 2 mg eksenatydu raz w tygodniu w porównaniu z placebo u pacjentów z PD. Analiza wyników badań sugerowała, że osoby z łagodniejszą chorobą wykazywały lepszą odpowiedź na eksenatyd. Ponadto pacjenci, którzy byli oporni na insulinę lub otyli na początku badania, poprawili wyniki poznawcze po leczeniu eksenatydem. Obecnie trwają badania kliniczne fazy 2 oceniające dodatkowych agonistów GLP-1, liksysenatyd, liraglutyn i semaglutyn w leczeniu PD. Oprócz liraglutynu wykazano, że semaglutyn skutecznie poprawia zaburzenia motoryczne, ratuje poziom hydroksylazy tyrozynowej (TH), zmniejsza akumulację α -synukleiny, przewlekłą odpowiedź zapalną w mózgu i peroksydację lipidów, hamuje sygnalizację mitochondrialnej mitofagii i chroni neurony dopaminergiczne w istocie czarnej i prążkowie w modelach mysich.

Oprócz leczenia chorób przewlekłych trwają badania analogów GLP-1 w terapii uzależnień. Coraz więcej dowodów wskazuje, że system glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) bierze udział w neurobiologii zachowań uzależniających, a analogi GLP-1 mogą być stosowane w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem alkoholu (AUD) [22]. Badanie przeprowadzone na gryzoniach wykazały, że semaglutyn zmniejszył spożycie alkoholu oraz

modulował centralną neurotransmisję GABA, zapewniając wsparcie dla badań klinicznych dla tej substancji jako potencjalnie nowatorskiej farmakoterapii AUD. W przypadku uzależnienia od nikotyny, dotychczasowe metody leczenia nie są w pełni skuteczne [23]. W związku z tym trwają próby poprawy farmakoterapii z wykorzystaniem eksenatydu jako dodatku do plastra nikotynowego. Jego wykorzystanie zwiększało abstynencję w porównaniu z placebo, zmniejszało łaknienie i objawy odstawienia, a także zmniejszało przyrost masy ciała wśród abstynentów.

Wysokie zainteresowanie analogami GLP-1 powoduje, iż trwają poszukiwania nowych związków. Obecnie odbywają się badania dwóch substancji: retatrutrydu i orforglipronu.

Orforglipron w odróżnieniu od preparatów wcześniej pojawiających się na rynku, nie ma budowy peptydowej, w wyniku czego koszt produkcji leków doustnych będzie niższy i tym samym może okazać się tańszą alternatywą dla pacjenta. Orforglipron jako mimetyk inkretynowy aktywuje receptor GLP-1 i w związku z wykazywanym mechanizmem działania przyczynia się do znacznego obniżenia poziomu HbA_{1c} oraz spadku masy ciała, w porównaniu do placebo [24]. Trzecia faza badania klinicznego orforglipronu przeprowadzana jest na grupie pacjentów otyłych lub z nadwagą i cukrzycą typu 2. Zakończenie badań planowane jest na 2025 r. [25].

Retatrutryd posiada budowę peptydową, poza pobudzeniem receptora peptydu glukagonopodobnego-1, aktywuje także receptor polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy oraz receptory glukagonu [26]. W badaniach fazy drugiej wykazano znaczny spadek masy ciała oraz poprawę profilu glikemii u pacjentów przyjmujących omawianą substancję w stosunku do osób przyjmujących placebo czy lek referencyjny. Obecnie trwa faza trzecia badania klinicznego, którego głównym celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa retatrutrydu stosowanego przez pacjentów otyłych i z chorobami układu krążenia [27]. Zakończenie fazy trzeciej planowane jest na 2026 r.

W celu ograniczenia kosztów produkcji trwają także prace nad zmianami form podania omawianych substancji. Alternatywą może okazać się postać transdermalna. Po raz pierwszy aplikacji semaglutrydu oraz liraglutrydu w ten sposób dokonał polski start-up firma Biotts [28]. Podanie leku przez skórę zmniejsza nakłady na substancję czynną i pozwala na oszczędności dla firm farmaceutycznych. Dodatkowo postać transdermalna otrzymana przez firmę Biotts

sprzyja poprawie biodostępności semaglutydu w porównaniu z doustną formą leku, zmniejsza negatywne skutki uboczne stosowania leku i zwiększa ich skuteczność. Pierwsze badania kliniczne semaglutydu podawanego przezskórnie planowane są na 2024 r. Do chwili obecnej postać transdermalną zatwierdzano tylko dla małych cząstek (<500 Da), które mogły odpowiednio penetrować przez skórę. Dzięki technologii MTC-Y, otrzymanej przez firmę Biotts, usunięto to ograniczenie, wielkość podawanych cząstek może wynosić nawet do 6000 Da. Uzyskana postać dodatkowo pozwala na większą kontrolę podawanych substancji czynnych i zmniejszenie częstości podawania leku a to przekłada się na poprawę jakości życia pacjenta.

W lipcu 2023 r. Komitet ds. oceny ryzyka (PRAC) z ramienia Europejskiej Agencji Leków poinformował o toczącym się śledztwie w sprawie związku pomiędzy przyjmowaniem semaglutydu lub liraglutylu a zgłoszonymi przypadkami myśli samobójczych i samookaleczeń [29]. Przegląd został zainicjowany przez islandzką agencję leków i został rozszerzony do pozostałych analogów GLP-1. Koniec kontroli planowany jest w listopadzie 2023r.

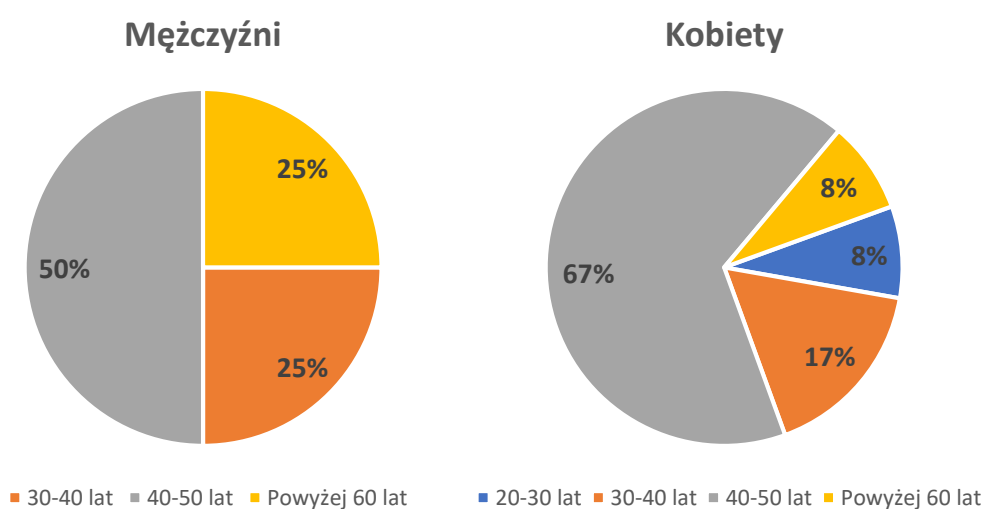
3. Metodologia

Wśród pacjentów leczonych mimetykami inkretynowymi zaobserwowano niepokój odnośnie zalecanej terapii, spowodowany sprzecznymi opiniami lekarzy oraz informacjami udostępnionymi w Internecie. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie ankiety, której celem była weryfikacja efektów działania i ocena leczenia. Badanym zadano 16 pytań odnośnie płci, wieku, masy ciała, wzrostu, nazwy stosowanego leku, dawki, czasu przyjmowania leku, a także spadku wagi, stężenia glukozy we krwi, wskazań do terapii, działań niepożądanych oraz stylu życia w trakcie leczenia (stosowania diety i wysiłku fizycznego). Ankiety przeprowadzono za pomocą formularza online, który pacjent uzupełniał samodzielnie. W kwestionariuszu znajdowały się zarówno pytania zamknięte i otwarte.

4. Wyniki i omówienie

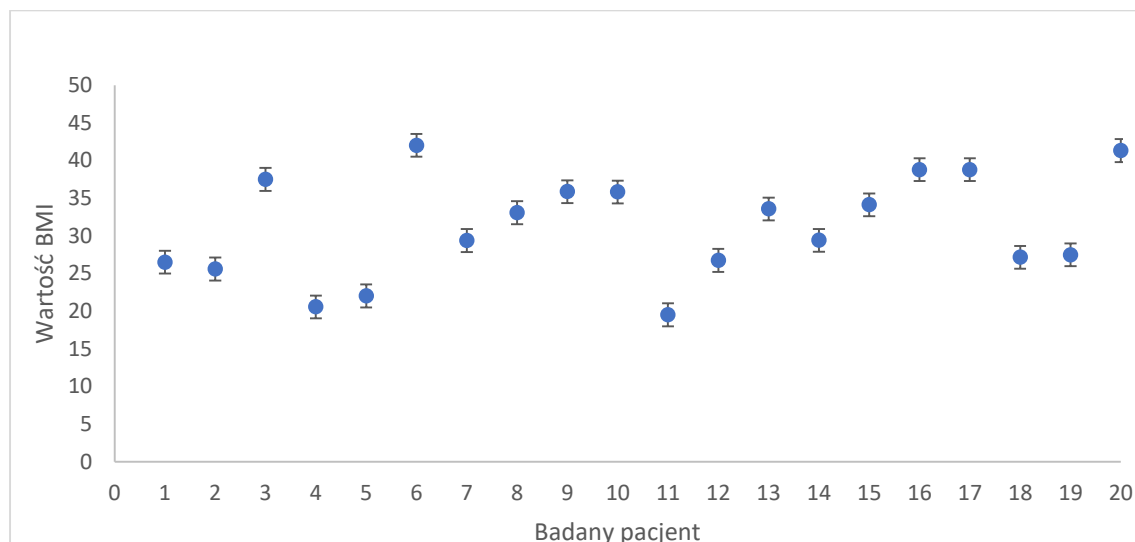
W badaniu udział wzięło 20 losowo wybranych osób. Grupę ankietowanych stanowili pacjenci apteki, którzy wyrazili zgodę na udostępnienie im ankiety online. Wszystkie z zebranych kwestionariuszy spełniały kryteria poprawnego ich wypełnienia, w związku z tym żadnego nie odrzucono. Badanie przeprowadzono w okresie od czerwca do lipca 2023r..

W badaniu 60% stanowiły kobiety, a 40% mężczyźni. Wśród ankietowanych najwięcej było pacjentów w wieku 40-50 lat, tylko jeden spośród ankietowanych był między 20-30 rokiem życia. Szczegółowy rozkład wieku u kobiet i mężczyzn przedstawia Rycina 3.



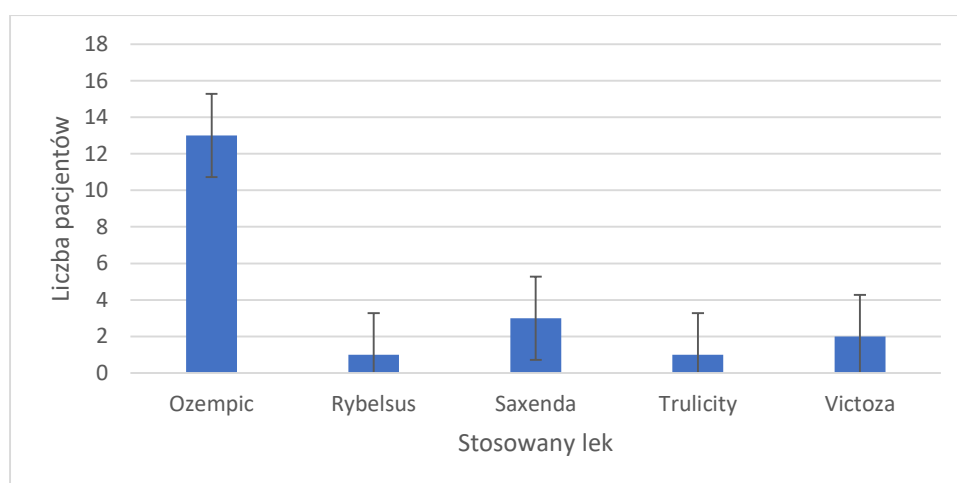
Rycina 3. Przedział wiekowy badanych pacjentów.

Ankietowani proszeni byli o podanie swojej obecnej masy ciała i wzrostu. Na podstawie uzyskanych danych obliczono BMI – Body Mass Index. Tylko 3 osoby prezentowały prawidłowy indeks masy ciała pomiędzy 18,5-24,9 kg/m², 7 osób cierpiało na nadwagę a 10 na otyłość. Otrzymane wartości BMI przedstawia Rycina 4.



Rycina 4. Wartości BMI badanych pacjentów stosujących analogi GLP-1.

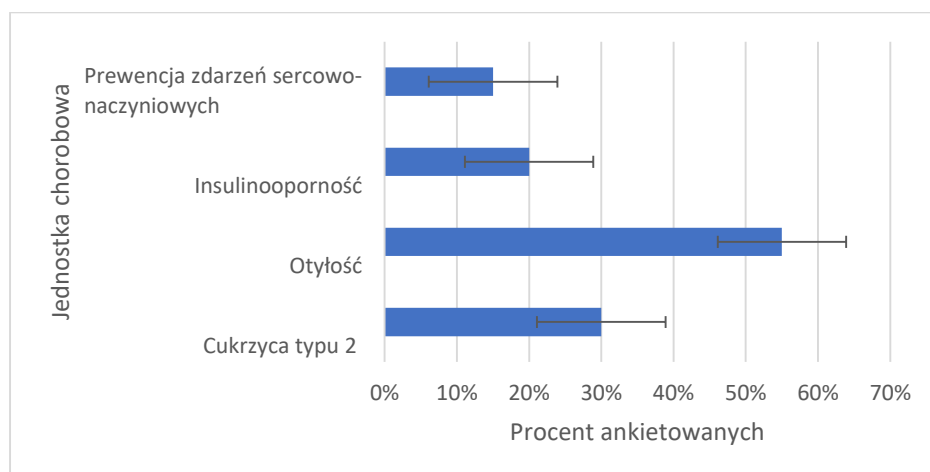
Badani pytali byli również o to jaki preparat zarejestrowany w Polsce z analogiem GLP-1 przyjmują. Najczęściej udzielaną odpowiedzią był Ozempic, tylko niektórzy spośród ankietowanych przyjmowali: Saxendę, Victozę, Trulicity czy Rybelsus. Żaden z pacjentów nie odpowiedział twierdząco w przypadku pozostałych preparatów przedstawionych w ankiecie (Byetta, Bydureon, Lyxumia, Wegovy, Mounjaro). Uzyskane wyniki zaprezentowane są na Rycina 5.



Rycina 5. Stosowane leki inkretynowe wśród badanej grupy.

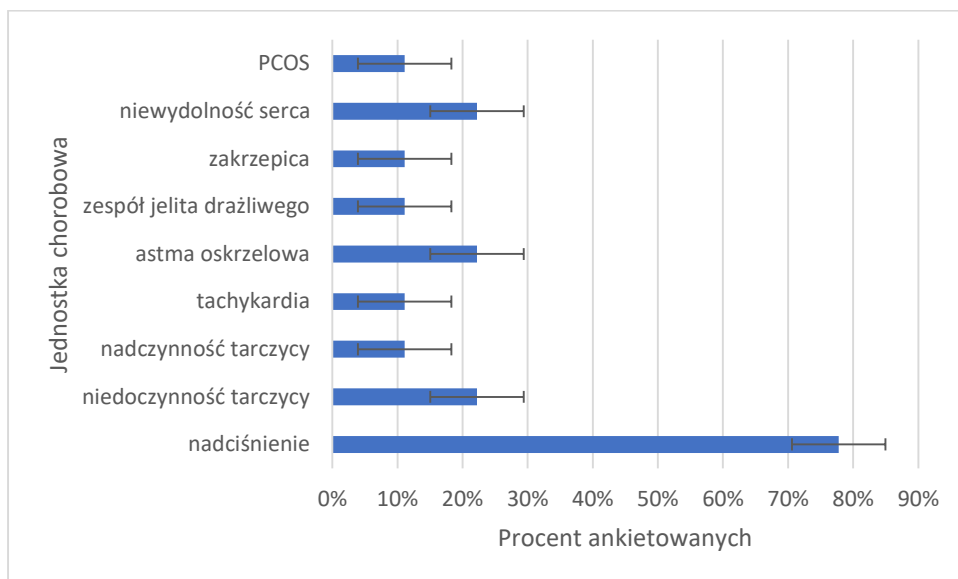
Spośród trzynastu pacjentów przyjmujących Ozempic, dawkę 1 mg stosowało 77% ankietowanych, pozostali stosowali Ozempic w dawce 0,5 mg. W przypadku Saxendy wszyscy leczeni tym preparatem otrzymywali dawkę 1,8 mg. W przypadku Victozy jeden ankietowany przyjmował dawkę 1,8 mg, a drugi 0,6 mg. Jeden pacjent stosował Rybelsus w dawce 3 mg oraz jeden Trulicity w dawce 3mg.

Ankietowani zostali poproszeni o zaznaczenie wskazań do stosowania analogów GLP-1. Jako najczęstszą przyczynę przyjmowania przez nich omawianej grupy leków wymieniali otyłość - 55% badanych. 30% pacjentów przyjmuje mimetyki inkretynowe ze względu na cukrzycę typu 2, 20% z powodu insulinooporności a 15% w celu prewencji-sercowo-naczyniowej. Zestawienie wyników przedstawia Rycina 6.



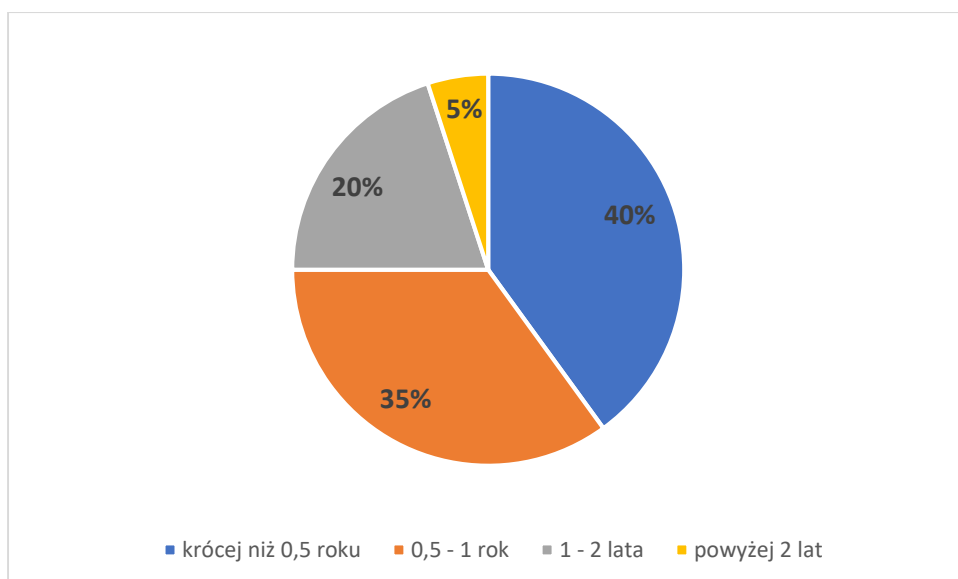
Rycina 6. Wskazania do stosowania analogów GLP-1.

Ponad połowa (55%) spośród ankietowanych cierpiała dodatkowo z powodu innych chorób współistniejących t. j.: nadciśnienie tętnicze, nadczynność oraz niedoczynność tarczycy, astmę, zakrzepicę i PCOS (Rycina 7).



Rycina 7. Częstość występowania chorób współistniejących w badanej grupie.

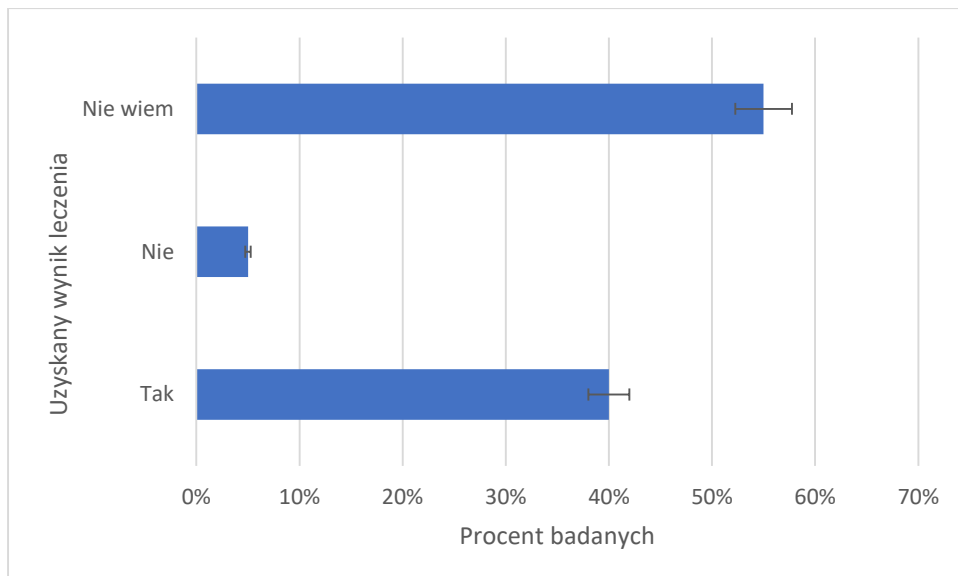
Większość badanych stosuje analogi GLP-1 krócej niż pół roku - 40%. 35% ankietowanych przyjmuje omawiane leki 0,5 – 1 roku czasu, 20% krócej niż 2 lata a tylko 5% dłużej niż 2 lata (Rycina 8).



Rycina 8. Czas trwania terapii lekami inkretynowymi u badanych pacjentów.

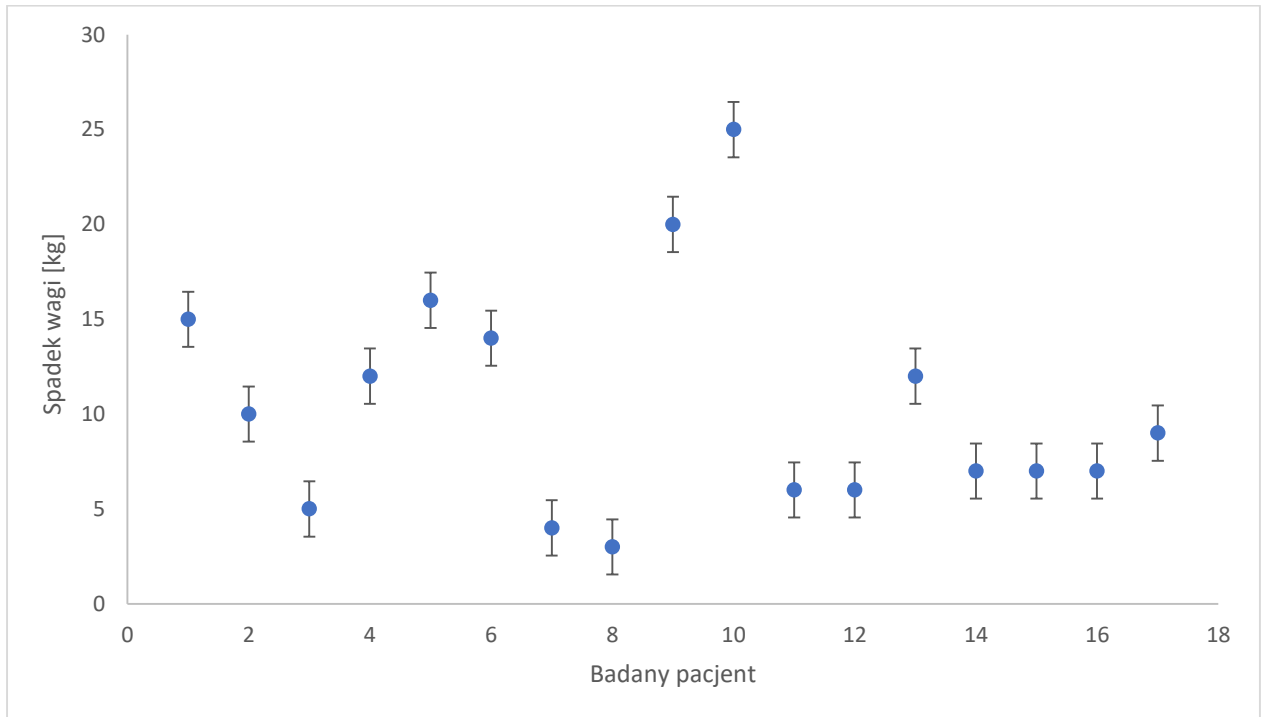
Na pytanie odnośnie poprawy poziomu glukozy w osoczu 40% badanych odpowiedziało twierdząco, 5% nie odnotowało poprawy i aż 55% nie wie czy uzyskało poprawę stężenia cukru we krwi (Rycina 9). Ankietowani poproszeni byli o podanie aktualnych wyników pomiaru, siedmioro nie podało danych, wśród pozostałych większość uzyskała

poprawę poziomu cukru we krwi (do 110 mg/dl), tylko u trzech osób poziom glukozy wynosił powyżej 110 mg/dl.



Rycina 9. Opinia pacjentów ankietowanych dotycząca wpływu stosowanych mimetyków inkretynowych na stężenie cukru we krwi.

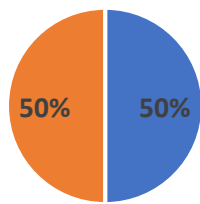
Kolejne pytanie zadane ankietowanym dotyczyło obserwacji spadku wagi podczas stosowania analogów GLP-1. Wśród 90% pacjentów odnotowano obniżenie masy ciała. Na Rycinie 10. przedstawiono o ile mniej kilogramów mają w wyniku stosowania analogów GLP-1 (trzech badanych nie wiedziało jaki spadek wagi odnotowały). Na pytanie czy masa ciała w trakcie terapii wróciła do poprzedniej wartości lub wzrosła - 85% ankietowanych odpowiedziało przecząco.



Rycina 10. Obserwacja spadku wagi [kg] u badanych pacjentów na skutek terapii analogami GLP-1.

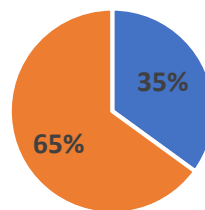
Połowa grupy badanej potwierdziła, że podczas terapii stosowała dietę niskokaloryczną, natomiast na pytanie odnośnie stosowania zwiększonego wysiłku fizycznego tylko 35 % zaznaczyło odpowiedź tak (Rycina 11).

Dieta niskokaloryczna



■ tak ■ nie

Wysiłek fizyczny

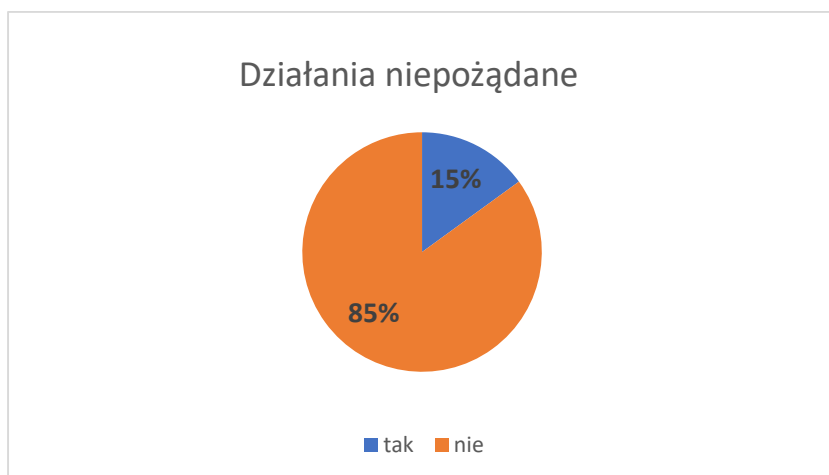


■ tak ■ nie

Rycina 11. Procentowy podział pacjentów stosujących dietę niskokaloryczną oraz wysiłek fizyczny podczas terapii mimetykami inkretynowymi.

Tylko u trzech osób spośród ankietowanych wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one zaburzeń w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego m.in.:

nudności, brak apetytu, biegunki. U jednej z badanych wystąpiło przyspieszenie rytmu pracy serca (Rycina 12).



Rycina 12. Występowanie działań niepożądanych wśród ankietowanych stosujących analogi GLP-1.

4. Wnioski

Mimetyki inkretynowe stanowią coraz prężniej rozwijającą się grupę leków. Zawdzięczają to wysokiemu profilowi bezpieczeństwa, ale również dużej skuteczności działania w terapii hipoglikemizującej a także w leczeniu otyłości. Dodatkowym atutem są ich plejotropowe działania, które być może w niedalekiej przyszłości pozwolą na zwalczanie innych chorób dotykających społeczeństwo m.in.: chorób neurodegeneracyjnych, uzależnień od nikotyny, alkoholu czy też bardzo niebezpiecznych schorzeń sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzona ankieta dowodzi, iż większość pacjentów, którzy stosują analogi GLP-1, jest zadowolona z terapii i osiągniętych dzięki nim wyników leczenia. Tylko u części z nich stwierdzono działania niepożądane.

5. Bibliografia

- [1] World Health Organization (WHO). (n.d.). Retrieved December 3, 2023, from <https://www.who.int/>
- [2] Raport "Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1) w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych – analiza blisko 2 lata po refundacji." (n.d.). Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. <https://diabetyk.org.pl/raport-ocena-dostepu-do-nowoczesnej-farmakoterapii-inhibitory-sgl-2-agonisci-glp-1-w-cukrzycy-typu-2-w-swietle-rekomendacji-klinicznych-analiza-blisko-2-lata-po-refundacji/>
- [3] Russell and, C. and Petrie, J. (2022). GLP-1 Receptor Agonists. In *Diabetes Drug Notes* (eds M. Fisher, G.A. McKay and A. Llano). <https://doi.org/10.1002/9781119785033.ch6>
- [4] Sheikh, A. (2013). Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-47>
- [5] (N.d.). Retrieved December 9, 2023, from <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych>
- [6] *Tirzepatide: Uses, dosage, side effects & warnings*. (n.d.). Drugs.Com. Retrieved December 9, 2023, from <https://www.drugs.com/tirzepatide.html>
- [7] CHMP. (n.d.). *BYETTA, inn-exenatide*.
- [8] CHMP. (n.d.). *BYDUREON, inn-exenatide*.
- [9] CHMP. (n.d.-b). *Victoza, INN-Liraglutide*.
- [10] CHMP. (n.d.-a). *Saxenda, INN-liraglutide*.
- [11] CHMP. (n.d.). *TRULICITY, inn-dulaglutide*.
- [12] CHMP. (n.d.-a). *Ozempic, INN-semaglutide*.
- [13] CHMP. (n.d.-b). *Rybelsus-INN semaglutide*.
- [14] CHMP. (n.d.-c). *Wegovy, inn-semaglutide*.
- [15] CHMP. (n.d.-a). *Lyxumia, inn-lixisenatide*.
- [16] CHMP. (n.d.-b). *Mounjaro, inn-tirzepatide*.
- [17] CHMP. (n.d.-a). *Suliqua, INN-insulin glargine, lixisenatide*.

- [18] CHMP. (n.d.-b). *Xultophy, INN-insulin degludec/liraglutide*.
- [19] Pandey, S., Mangmool, S., & Parichatikanond, W. (2023). Multifaceted roles of GLP-1 and its analogs: A review on molecular mechanisms with a cardiotherapeutic perspective. *Pharmaceuticals*, 16(6), 836. <https://doi.org/10.3390/ph16060836>
- [20] Pandey, S., Mangmool, S., & Parichatikanond, W. (2023). Multifaceted roles of GLP-1 and its analogs: A review on molecular mechanisms with a cardiotherapeutic perspective. *Pharmaceuticals*, 16(6), 836. <https://doi.org/10.3390/ph16060836>
- [21] Nowell, J., Blunt, E., & Edison, P. (2022). Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 217–229. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01792-4>
- [22] Chuong, V., Farokhnia, M., Khom, S., Pince, C. L., Elvig, S. K., Vlkolinsky, R., Marchette, R. C. N., Koob, G. F., Roberto, M., Vendruscolo, L. F., & Leggio, L. (2023). The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*, 8(12). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.170671>
- [23] Yammine, L., Green, C. E., Kosten, T. R., de Dios, C., Suchting, R., Lane, S. D., Verrico, C. D., & Schmitz, J. M. (2021). Exenatide adjunct to nicotine patch facilitates smoking cessation and may reduce post-cessation weight gain: A pilot randomized controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research*, 23(10), 1682–1690. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab066>
- [24] Frias, J. P., Hsia, S., Eyde, S., Liu, R., Ma, X., Konig, M., Kazda, C., Mather, K. J., Haupt, A., Pratt, E., & Robins, D. (2023). Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *The Lancet*, 402(10400), 472–483. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01302-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01302-8)
- [25] *A study of orforglipron in adult participants with obesity or overweight and type 2 diabetes - Full text view*. (n.d.). ClinicalTrials.Gov. Retrieved December 11, 2023, from <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05872620>

[26] Jastreboff, A. M., Kaplan, L. M., Frías, J. P., Wu, Q., Du, Y., Gurbuz, S., Coskun, T., Haupt, A., Milicevic, Z., & Hartman, M. L. (2023). Triple–Hormone-Receptor agonist retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *New England Journal of Medicine*, 389(6), 514–526.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2301972>

[27] *A study of retatrutide (LY3437943) in participants with obesity and cardiovascular disease - Full text view.* (n.d.). ClinicalTrials.Gov. Retrieved December 11, 2023, from

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882045>

[28] *Polski start-up jako pierwszy na świecie skutecznie podał semaglutyd przez skórę - Artykuły - Biotechnologia.pl.* (n.d.). Łączymy Wszystkie Strony Biobiznesu. Retrieved December 11, 2023, from

<https://biotechnologia.pl/farmacja/polski-start-up-jako-pierwszy-na-swiecie-skutecznie-podal-semaglutyd-przez-skore,22357>

[29] *EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists.* (n.d.). European Medicines Agency.

Retrieved December 11, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>