

Co čekat od silnějšího dulaglutidu?

Jan Škrha jr.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Dulaglutid je často používaný GLP-1 analog patřící mezi nejúčinnější antidiabetika. Článek stručně shrnuje praktické aspekty současné léčby dulaglutidem a dále představuje recentní výsledky studie AWARD-11 s vyššími koncentracemi dulaglutidu, obzvláště vliv na kompenzaci diabetu, tělesnou hmotnost a incidenci nežádoucích účinků.

Klíčová slova: dulaglutid, farmakoterapie, diabetes.

Any expectations from the more powerful dulaglutide?

Dulaglutide is a frequently used GLP-1 analogue and one of the most potent antidiabetic drugs. Practical aspects of treatment with dulaglutide are presented in this article, together with new data from AWARD-11 study with higher concentrations of dulaglutide, especially the effects on diabetes control, body weight and side effects.

Key words: dulaglutide, pharmacotherapy, diabetes.

Dulaglutid je významný zástupce tzv. inkretinové léčby, v posledních letech stále častěji využívané v terapii diabetu 2. typu. Jedná se o agonistu receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1). Díky své 90% homologii s nativním GLP-1 aktivuje receptor pro GLP-1 dlouhodobě, neboť je na rozdíl od nativní molekuly rezistentní vůči štěpení dipeptidylpeptidázou-4. Detailní popis chemické struktury byl již publikován opakovaně (1, 2) a přesahuje rámec tohoto sdělení. Dlouhodobé klinické zkušenosti jsou s 0,75 mg, resp. hlavně 1,5 mg dulaglutidem.

Mechanismus účinku

Dulaglutid patří mezi glutidy, tedy GLP-1 analoga s výraznější GLP-1 homologií, navíc má prodlouženou dobu působení. Jeho biologický poločas je necelých 5 dní, což umožňuje jeho aplikaci 1x týdně. Vzhledem ke své peptidové struktuře je určen podobně jako většina GLP-1 analog (s výjimkou perorálního semaglutidu) k subkutánní aplikaci. Po vstřebání působí na mnoha úrovních, mj. zvyšuje sekreci inzulinu z B buněk, blokuje produkci glukagonu v A buňkách pankreatu, čímž inhibuje jaterní glukoneogenezi, navozuje pocit sytosti v mozkových centrech a zpomaluje motilitu žaludku. Výsledkem je významný pokles glykemie nalačno i postprandiálně.

Klinický přínos

Terapeutický efekt prokázaly nejprve registrační studie programu AWARD, a následně ho potvrdila i reálná klinická praxe. Dulaglutid je

velmi účinný ve snižování glykemie a zlepšování kompenzace diabetu (vyjádřené poklesem glykovaného hemoglobinu v průměru o 12–16 mmol/mol), kde často překonává účinnost bazálního inzulinu (3). Zároveň má zcela minimální riziko rozvoje hypoglykemií. Zásadní je jeho příznivý vliv na tělesnou hmotnost, která v průměru klesá o více než 3 kilogramy.

V poslední době se hodně zmiňuje kardiovaskulární (KV) benefit dulaglutidu, který ve studii REWIND s relativně velmi KV zdravou diabetickou populací prokázal snížení kardiovaskulárních příhod (MACE) o 12 % (4). Na základě této studie pak byl dulaglutid jako jediný GLP-1 analog doporučen i k primární prevenci KV příhod (5). Příznivý efekt byl pozorován také na renální funkci – jak ve zpomalení poklesu glomerulární filtrace, tak ve snižování albuminurie (6).

Nežádoucí účinky léčby dulaglutidem zahrnují převážně pouze gastrointestinální obtíže, které však s trváním léčby většinou ustupují. Jedná se hlavně o nauzeu, zvracení či průjem.

Indikace dulaglutidu

Dle letošních doporučení Americké diabetologické asociace je podávání dulaglutidu podobně jako dalších GLP-1 analog přednostně indikováno u pacientů s diabetem 2. typu se zvýšeným rizikem rozvoje nebo již prodělaným aterosklerotickým KV onemocněním (7), dokonce nezávisle na kompenzaci diabetu. V případě renálního

onemocnění s albuminurií je dulaglutid indikován buď při intoleranci SGLT-2 inhibitorů, nebo při jejich nedostatečném efektu v kombinaci s nimi. U prosté renální insuficience bez albuminurie je podávání dulaglutidu velmi výhodné, neboť není třeba redukovat jeho dávku a lze ho podávat až do stadia konečného selhání ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace $> 0,25$ ml/s). V neposlední řadě je dulaglutid indikován k léčbě nerizikových pacientů s diabetem 2. typu s nadváhou či obezitou.

V současné době je v základní úhradě zdravotní pojišťovnou dulaglutid indikován v kombinaci s metforminem a/nebo derivátem sulfonylurey či pioglitazonem u osob s neuspokojivou kompenzací diabetu vyjádřenou glykovaným hemoglobinem $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol. Pro zvýšenou úhradu je nutný buď $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol a BMI > 30 kg/m², nebo $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol a léčba alespoň 20 jednotkami bazálního inzulínu. Tyto podmínky se však průběžně mění a je třeba sledovat jejich aktuální stav.

Dulaglutid 3,0 mg a 4,5 mg

Účinnost a bezpečnost dulaglutidu ve vyšších koncentracích (3,0 mg a 4,5 mg) byla zkoušena ve srovnání s dulaglutidem 1,5 mg

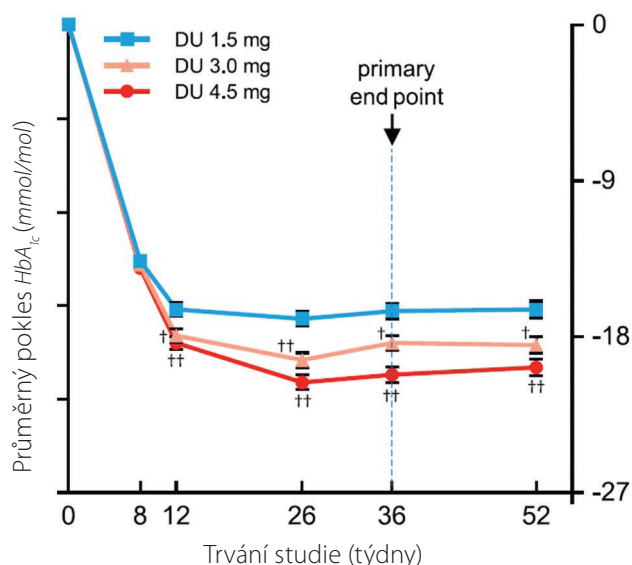
v 36, resp. 52 týdnů trvající studii AWARD-11 (8). Celkem bylo zařazeno 1842 pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem (průměrný HbA_{1c} 70 mmol/mol) a obezitou (průměrná BMI 34 kg/m²). V průběhu studie došlo po 36 týdnech léčby ke statisticky i klinicky významnému poklesu HbA_{1c} o 16,7 mmol/mol (dulaglutid 1,5 mg), 18,6 mmol/mol (dulaglutid 3,0 mg) a 20,4 mmol/mol (dulaglutid 4,5 mg), v následujících 16 týdnech již výsledky zůstávaly srovnatelné (Obr. 1).

Tělesná hmotnost v průběhu prvních 36 týdnů klesla v průměru o 3,1 kg (dulaglutid 1,5 mg), 4,0 kg (dulaglutid 3 mg) a 4,7 kg (dulaglutid 4,5 mg), při ukončení studie v 52. týdnu trvání byly celkové poklesy tělesné hmotnosti 3,5 kg (dulaglutid 1,5 mg), 4,3 kg (dulaglutid 3 mg) a 5,0 kg (dulaglutid 4,5 mg) (Obr. 2).

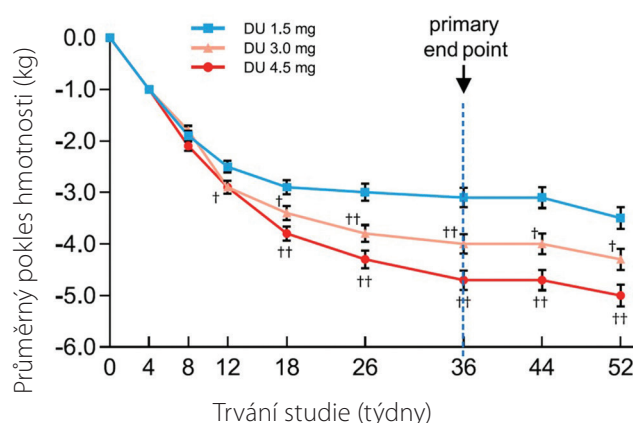
Nejčastějšími vedlejšími účinky léčby vyššími dávkami dulaglutidu byly nauzea, zvracení a průjem, v případě 4,5 mg dulaglutidu s incidencí 17,3 %, 11,6 % a 10,1 %. Většinou se jednalo o dočasné obtíže spíše mírnějšího charakteru, které nebyly častější než u 1,5 mg formy (Obr. 3).

Většina pacientů (> 90 %) setrvala ve studii po celou dobu jejího trvání, podobně i adherence s léčbou byla dobrá (88–90 %) ve všech zkoumaných ramenech.

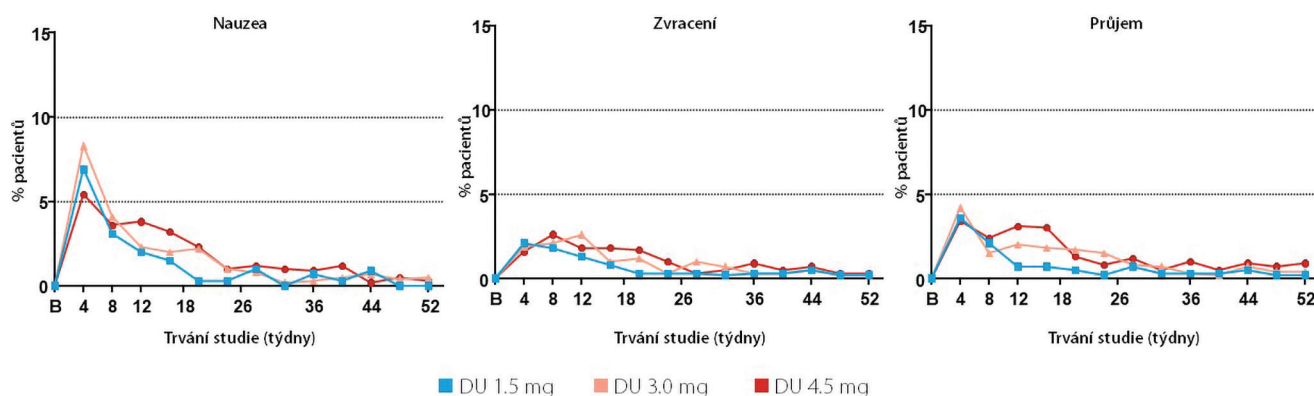
Obr. 1. Změna HbA_{1c} v průběhu studie AWARD-11. Výchozí průměrný HbA_{1c} 70 mmol/mol (8)



Obr. 2. Změna hmotnosti v průběhu studie AWARD-11. Výchozí průměrná hmotnost 96 kg (8)



Obr. 3. Incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků v průběhu studie AWARD-11 (8)



Závěr

Dulaglutid je praxí osvědčený GLP-1 agonista zlepšující kompenzaci diabetu, snižující tělesnou hmotnost a přinášející i další neglykemické benefity. Je jistě dobře, že i v České republice budou brzy k dispozici jeho silnější varianty 3,0 mg a 4,5 mg, které přiná-

šejí ještě výraznější pokles glykovaného hemoglobinu a tělesné hmotnosti, přitom významně nezvyšují incidenci nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

LITERATURA

1. Haluzík M. Dulaglutid. Farmakoterapie. 2018;14(1):59-64.
2. Adamíková A. Dulaglutid. Interní Medicína. 2019;21(1):62-65.
3. Mody R, Huang Q, Yu M et al. Clinical and economic outcomes among injection-naïve patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with basal insulin in a US real-world setting: the DISPEL Study. Bmj Open Diabetes Research & Care 2019;7(1).
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43(2):487-493.
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):131-138.
7. Committee ADAPP. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2021;45(Supplement_1):S144-S174.
8. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). Diabetes Care 2021;44(3):765-773.