

Exenatid

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

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

Léčba inkretinovými analogy zcela zásadně změní léčebné možnosti u diabetiků 2. typu. Exenatid je prvním lékem této skupiny. Je podáván parenterálně 2× denně. Moduluje zvýšenou sekreci glukagonu a upravuje sekreci inzulinu. Nevyvolává hypoglykemie a jsou první zprávy o jeho úspěšném použití u obézních nediabetiků. Dvěma hlavními efekty jsou zlepšení kompenzace diabetu a pokles hmotnosti. K dalším účinkům patří i snížení krevního tlaku a zlepšení projevů dyslipidemie. Preskripční omezení vyžadují měsíční neúspěšnou léčbu perorálními antidiabetiky. U pacientů s BMI nad 35 je navíc možná tzv. zvýšená úhrada s minimálním doplatkem pacienta. Dnes se obvykle kombinuje s dalšími antidiabetiky, zejména s metforminem. Podle již provedených studií se zdá, že by mohl být v budoucnu podáván i v monoterapii brzy po zjištění diabetu 2. typu.

Klíčová slova: inkretinová analoga, diabetes 2. typu, obezita.

Exenatide

Therapy using incretin analogues changes the treatment possibilities in type 2 diabetes in a large extent. Exenatide is the first clinically used drug of this group. It is applied in subcutaneous injections twice daily. No hypoglycemic events are present and initial reports have been published about the use of exenatide in nondiabetic obese patients to reduce weight. The secretion of glucagon is modulated and the secretion of insulin is stimulated. The two main effects of exenatide are compensation of diabetes and weight reduction. There are also other effects: improvement of dyslipidemia and blood pressure reduction. Prescription is limited to the oral antidiabetic drug failure must be documented. In patients with a BMI over 35, only a very small payment by the patient is necessary. Currently, exenatide is given in combination with other oral antidiabetic drugs, especially metformin. According to the studies already conducted, monotherapy shortly after the diagnosis of type 2 diabetes might be possible in the future.

Key words: incretin analogues, type 2 diabetes, obesity.

Prakt. lékáren. 2010; 6(1): 6–8

Úvod

Léčba inkretinovými analogy zcela zásadně změní léčebné možnosti u diabetiků 2. typu. Exenatid je prvním lékem této skupiny, který je již několik let používán v zámoří, od roku 2008 v Evropě a od března 2009 je hrazen v rámci zdravotního pojištění i u nás. Velmi příznivým efektem je kromě kompenzace diabetu i redukce hmotnosti. Ve vývoji je řada inkretinových analogů, které budou moci být aplikovány i v intervalu několika dnů a snad i týdnů (1).

Mechanismus účinku

Tzv. inkretinová analoga působí analogicky jako tzv. inkretiny (zejména GLP-1 a GIP). Efekt se projevuje zlepšením sekrece inzulinu a utlumením zvýšené sekrece glukagonu. Exenatid je syntetický exendin-4. Je v klinickém užívání již několik let, v USA od roku 2008, v Evropě a od března 2009 je hrazen ze zdravotního pojištění i u nás. Exendin-4 byl zachycen ve slinách ještě Gila monster, kde pravděpodobně působil jako inkretin.

Exenatid působí na pankreatický GLP-1 receptor. Na rozdíl od GLP-1 je rezistentní k dipeptidázou-4, a proto působí hodiny a nikoli jen minuty jako GLP-1. Zlepšuje kompenzaci diabetu a tedy snižuje lačnou i postprandiální glykémii několika mechanismy – inzulinotropním

efektem závislým na glukóze, supresí vysokých hladin glukagonu, zpomalením vyprazdňováním žaludku a snížením příjmu jídla (2, 3, 4). Sekrece inzulinu trvá, pokud je glykemie zvýšena. Exenatid tak nevyvolává hypoglykemie a je schopen upravit i tzv. časnou fázi sekrece inzulinu, která chybí u diabetika 2. typu (5). Exenatid tedy přímo zlepšuje funkci beta buněk. Exenatid dále suprimuje sekreci glukagonu, a tak snižuje vystupňovanou produkci glukózy a glykémii na lačno i postprandiálně. Suprese glukagonu je závislá na glukóze. Není tedy ovlivněna sekrece glukagonu při hypoglykémii (6). Exenatid zpomaluje vyprazdňování žaludku. Snižuje tak postprandiální glykemie. S tímto působením souvisí i nejčastější vedlejší účinek exenatidu nauzea. Exenatid působí anorekticky a podle studií snižuje příjem potravy až o 20 % (7). Redukce hmotnosti nesouvisí v klinických studiích s nauzeou (2). Efekt na redukci hmotnosti přetrvává a hmotnost klesá i v tříletých studiích na rozdíl od efektu na kompenzaci diabetu, kdy Hb A1c po ročním snížení už dále neklesá (8). Pod vlivem exenatidu dochází k regeneraci, neogenezi beta buněk a zároveň i snížení apoptózy beta buněk (9). Exenatid upravuje významně i dyslipidemii a snižuje rovněž výrazně krevní tlak a tento efekt je srovnatelný až s antihypertenzívy (10).

Farmakokinetika

Po subkutánním podání pacientům s diabetem typu 2 dosahuje exenatid podle SPC maximální plazmatické koncentrace za 2 hodiny. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) byla clearance exenatidu snížena pouze mírně ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Exenatid je eliminován ledvinami, proto se neočekává, že by jaterní dysfunkce ovlivňovala koncentrace exenatidu v krvi.

Klinické studie

Byla provedena celá řada studií, nejprve studie krátké v trvání jednoho měsíce (9, 10, 11, 12) a delší a nyní již i studie tříleté (13). Všechny studie svědčí pro výrazný klinický efekt exenatidu, který přináší do diabetologie zásadní novou kvalitu.

Krátké studie ve srovnání s placebem

Krátké studie v trvání 4 týdnů srovnávají působení exenatidu s placebem (9). Primárním endpointem těchto studií bylo sledování fruktosaminu (glykovaného proteinu). Překvapivě byl však v těchto studiích prokázán i efekt na dlouhodobý parametr kompenzace – glykovaný hemoglobin, který byl spolu s hmotností a glykemií dalším sledovaným parametrem. Při

dávce exenatidu 5 µg, resp. 10 µg, 2× denně došlo k poklesu Hb A1c o 0,33 %.

Studie fáze III 30–82 týdnů

Tyto studie byly provedeny u pacientů se špatně kompenzovaným diabetem za léčby metforminem a sulfonylureou.

30týdenní studie s podáním 5 nebo 10 µg exenatidu 2× denně byly provedeny u 3 skupin pacientů s nasazením exenatidu v kombinaci s metforminem, sulfonylureou a s kombinací metformin/sulfonylurea. Přítomen byl pokles primárního endopintu HbA1c až o 0,9 % a hmotnost až o 2,8 kg (12, 14).

Studie byly extendovány až na 83 týdnů s podobným efektem na glykemie lačné i postprandiální, HbA1c i hmotnost (8, 14). Byl prokázán i výrazný efekt na lipidogram (pokles celkové hmotnosti a LDL cholesterolu a triglyceridů a vzestup HDL cholesterolu) a dokonce i mírný pokles krevního tlaku.

Tříletá studie

V tříleté studii (14) bylo přes 200 pacientů. Došlo k udržení poklesu HbA1c, která klesla po 12 týdnech o 1,1 % a udržela se po 3 roky na poklesu o 1,0 %. 46 % pacientů dosáhlo cílovou hodnotu Hb A1c pod 7 % dle DCCT. Na rozdíl od HbA1c hmotnost dále klesala až na celkový pokles $5,3 \pm 0,4$ kg za 3 roky. Zajímavým efektem je pokračující pokles bazálně mírně elevovaných transamináz. Triglyceridy poklesly o 12 %, celkový cholesterol o 5 %. LDL cholesterol o 6 % a HDL cholesterol stoupl o 24 % ($p < 0,0001$). Po celé období 3 let byl exenatid velmi dobře tolerován.

Srovnávací studie s inzulinem

U pacientů s nedostatečnou kompenzací za léčby derivátem, sulfonylurey a metforminem byla v multicentrické studii randomizovaně podána buď léčba inzulinovým analogem glarginem, nebo exenatidem (13). Do 26 týdnů došlo k poklesu Hb A1c o 1,0 % za léčby exenatidem a o 1,1 % za léčby glarginem. Cílovou hodnotu Hb A1c pod 7,5 % DCCT dosáhlo v obou skupinách srovnatelné procento diabetiků 48 % a 46 %. Hmotnost klesla signifikantně více po exenatidu -2,3 kg a stoupla o 1,8 kg po glarginu (15).

Bezpečnost a snášenlivost

Byla sledována ve všech výše zmíněných studiích. Relativně častým vedlejším účinkem je nauzea, zvracení, průjem a bolest hlavy (2, 3). Nutnost vysazení exenatidu závisí na dávce. K vysazení pro vedlejší účinky došlo u 2–4 % pacientů. Jak bylo uvedeno, pokles hmotnos-

ti nesouvisel s nauzeou. Hypoglykemie jsou ve skupině exenatid a metformin stejně časté jako ve skupině placebo a metformin – 4–5 % pacientů. Vyšší počet hypoglykemií se vyskytl v kombinaci se sulfonylureou (12–35 %). Žádné závažné hypoglykemie se nevyskytly, kromě jednoho pacienta na trojkombinaci sulfonylurea, metformin, exenatid 2×5 µg. Noční hypoglykemie byly málo časté na kombinaci sulfonylurea, metformin, exenatid 0,9 případů na pacienta a rok vůči kombinaci sulfonylurea, metformin, glargin 2,4 případů na pacienta a rok.

Protilátky proti exenatidu po 30 týdnech se vyskytují cca u 40 % pacientů a nemají vztah ke kompenzaci ani efektu. Titr protilátek je nízký a klinický význam je neznámý (15).

Extrémně vzácným vedlejším účinkem je vznik akutní pankreatitidy. Bylo hlášeno FDA desítky případů v postmarketingovém sledování. Podle vyjádření FDA mají být pacienti instruováni, aby okamžitě věnovali pozornost bolesti břicha. Při podezření na pankreatidu má být léčba exenatidem přerušena. FDA požádala o doplnění informace v SPC a zároveň uvedla, že není důvod preskripci exenatidu omezovat. Léčba exenatidem nemá být po pankreatidě znovu zahajována, pokud není zjištěna jiná etiologie pankreatitidy.

Lékové interakce

Exenatid způsobuje zpomalení vyprazdňování žaludku, může snížit rozsah a rychlost absorpce perorálně podávaných léčiv (3). Exenatid by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří užívají přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci a přípravky s úzkým terapeutickým indexem. Tyto léčivé přípravky by měly být podávány standardizovaným způsobem ve vztahu k aplikaci injekce exenatidu. Jestliže musí být tyto přípravky podávány společně s jídlem, pacienti by je měli užívat s jídlem, před kterým není podáván exenatid. U perorálních přípravků, jejichž účinnost zvláště závisí na prahových koncentracích, jako jsou antibiotika, je nutné tyto léky užívat alespoň 1 hodinu před aplikací injekce. Gastrorezistentní lékové formy obsahující léčiva citlivá na rozpad v žaludku (např. inhibitory protonové pumpy) by měly být užity alespoň 1 hodinu před nebo 4 hodiny po aplikaci injekce. Během zahájení podávání exenatidu a zvyšování dávky by měla být u pacientů užívajících warfarin pečlivě monitorována hodnota INR.

Dávkování a způsob podání

Indikací exenatidu je léčba diabetu typu 2 v kombinaci s metforminem anebo sulfonylureou nebo v trojkombinaci s metforminem a sulfonylu-

reou u pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykemie při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků.

Léčba by měla být zahájena dávkou 5 µg podávaných 2× denně alespoň po dobu jednoho měsíce. Pak může být dávka zvýšena na 10 µg 2× denně. Dávky vyšší než 10 µg 2× denně se nedoporučují.

Přípravek může být podán v libovolnou dobu v časovém intervalu 60 minut před ranním a večerním jídlem (nebo před jakýmkoli dvěma hlavními jídly během dne, oddělenými intervalem alespoň 6 hodin). Exenatid nesmí být podán po jídle. Jestliže dojde k opomenutí podání dávky, léčba by měla pokračovat až následující dávkou.

Dávka by měla být podána ve formě subkutánní injekce do stehna, břišní oblasti nebo horní části paže.

Kontraindikací podání je přecitlivělost na exenatid nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. Exenatid by neměl být použit u pacientů s diabetes mellitus typu 1, pro léčbu diabetické ketoacidózy, nebo u pacientů s diabetes mellitus typu 2, u kterých je z důvodu selhání beta buněk nutné podávání inzulínu. Nedoporučuje se intravenózní nebo intramuskulární aplikace a také jeho použití u pacientů v konečném stadiu renálního selhávání nebo se závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min), u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním a u pacientů současně užívajících inzulín, deriváty D-fenylalaninu, meglitinidy nebo inhibitory alfa-glukosidázy. Léčivý přípravek obsahuje metakresol, který může způsobit alergické reakce.

V průběhu těhotenství přípravek nesmí být podáván. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, nebo k dojde k těhotenství, léčba by měla být ukončena. Přípravek by neměl být podáván kojícím ženám.

Exenatid je k dispozici jako Byetta 5 µg, Byetta 10 µg, skleněná zásobní vložka jako součást jednorázového injekčního aplikátoru (pera). Jedno předplněné pero (5, resp. 10 µg) obsahuje 60 dávek v přibližně 1,2, resp. 2,4 ml roztoku. Balení obsahují 1 nebo 3 pera. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada z veřejného zdravotního pojištění je u diabetiků 2. typu s nedostatečným efektem nejméně trojkombinace perorálních antidiabetik. Pokud má pacient BMI nad 35 a Hb A1c nad 6 %, je možná tzv. zvýšená úhrada, kdy pacient doplácí minimální částku. Na receptu musí být uvedena diagnóza a po půl roce musí dojít k redukci hmotnosti a poklesu Hb A1c o 10 %, aby mohl být přípravek dále preskribován.

Uchovávání je nutné v chladničce při teplotě mezi 2 a 8 °C a je třeba chránit přípravek před

mrazem a před teplotou nad 25 °C. Doba použitelnosti po prvním použití pera: 30 dnů.

Závěr

Lékaři léčící pacienty mnoho let čekali na nějaký nový princip, který by ovlivnil vysoké procento diabetiků 2. typu, u kterých dnes užívaná antidiabetika ke kompenzaci nestačí. Zkušenosti z nyní již 3letých studií ukazují, že do klinické diabetologie přichází látka, která zásadně ovlivní kompenzaci diabetiků 2. typu a současně vede k potřebnému poklesu hmotnosti i zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů. Významný efekt na snížení hmotnosti i u nediabetiků (10) je nepochybně skupinový, neboť u exenatidu i u příbuzného liraglutidu byl prokázán nedávno dokonce u nediabetiků. Jsou získávány i zkušenosti s novým depotním exenatidem LAR (17) s aplikací 1× týdně. Efekt je přitom podobný jako u dnes podávaného exenatidu. Až 86 % pacientů dosáhne cílové hodnoty Hb A1c, pokles Hb A1c až téměř o 2 % a hmotnosti kolem 4 kg při několikátýdenním dávkování. Klinická efektivita podávání exenatidu je vysoká již dnes a pravděpodobně bude ještě větší po uvedení depotních forem na trh.

Literatura

1. Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika pro příští desetiletí. Vnitř Lék. 2009; 55(4): 429–433.

2. Svačina Š, Doležal T. Exenatid. Farmakoterapie. 2008; 4(3): 291–295.
3. Keating GM. Exenatide. Drugs. 2005; 65(12): 1681–1692.
4. Parkes DG, Pittner R, Jodka C, Smith P, Young A. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. Metabolism. 2001; 50(5): 583–589.
5. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(11): 5991–5997.
6. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. Diabetes. 2004; 53(9): 2397–2403.
7. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, Ghatei MA, Bloom SR. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281(1): E155–E161.
8. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, Taylor KL, Trautmann ME, Kim DD, Kendall DM. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2006; 8(4): 436–447.
9. Hiles R, Carpenter T, Serota D. Exenatide does not cause pancreatic islet cell proliferative lesions in rats and mice following 2-Pears exposure. Diabetes 2004; 53(Suppl. 2): A380.
10. Svačina Š. Antidiabetika a krevní tlak. In: Widimský J, a kol. Arteriální hypertenze současné trendy – VII. symposium. 1. vydání. Praha: Triton, 2009: 150 s.
11. Poon T, Nelson P, Shen L, Mihm M, Taylor K, Fineman M, Kim D. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. Diabetes Technol Ther. 2005; 7(3): 467–477.

12. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. Diabetes Care. 2004; 27(11): 2628–2635.
13. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. Clin Ther. 2007; 29(11): 2333–2348.
14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005; 28(5): 1083–1091.
15. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin. 2008; 24(1): 275–286.
16. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG, GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005; 143(8): 559–569.
17. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, Taylor K. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(6): 1487–1493.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika UK 1. LF UK a VFN

Kateřinská 32, 121 08 Praha

stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Komentář ke článku

Inkretiny jsou hormony střevních buněk, které jsou produkovány jako odpověď organizmu na příjem potravy. Řadíme k nim především glukagon podobný peptid (GLP-1, glukagon-like peptide 1) a glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP, glukose dependent insulinotropic polypeptide). S produkcí inkretinů je úzce spojena i sekrece inzulinu. Peptid GLP-1 reguluje sekreci inzulinu jen po určitou dobu, protože je velice rychle inaktivován enzymem dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4, dipeptidyl-peptidase 4).

Obrázek 1. Sekvence aminokyselin peptidů GLP-1 a exenatidu a místo hydrolýzy GLP-1 dipeptidylpeptidázou-4



První možnost využití biologického působení inkretinů v terapii diabetu 2. typu spočívá ve zvýšení odolnosti peptidu GLP-1 vůči hydrolytickému působení enzymu DPP-4. To se podařilo ve skupině modifikovaných peptidů, tzv. **inkretinomimetik** přípravou analogů GLP-1, kam řadíme **exenatid** (39 aminokyselin, viz obrázek 1, vsunuté aminokyseliny do původního řetězce GLP-1 jsou označeny rámečkem). Jelikož se jedná o peptid, nelze jej podávat perorálně, další perspektivy v této skupině lze hledat ve vývoji neinvazivního (intrapulmonárního,

bukálního) způsobu podávání analogů GLP-1 či v prodloužení jejich biologického poločasu (**liraglutid, albiglutid, taspoglutid**).

Druhá cesta vedla k vývoji **inhibitorů aminopeptidázy DPP-4**, nízkomolekulárních sloučenin tzv. **gliptinů**. Do této skupiny perorálních antidiabetik patří např. **sitagliptin, vildagliptin** a **saxagliptin**, které snižují degradaci GLP-1.

Další doporučená literatura

1. Rybka J. Sitagliptin – představitel inkretinové léčby diabetu 2. typu. Praktické lékařství 2009; 5(4): 159–162.
2. Kwak HH, Shim WS, Hwang S, et al. Pharmacokinetics and Efficacy of a Biweekly Dosage Formulation of Exenatide in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats. Pharmaceutical Research 2009; 26(11): 2504–2512.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368(9548): 1696–1705.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FaF UK Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
martin.dolezal@faf.cuni.cz