

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu**

**Studium Kształcenia Podyplomowego
Specjalizacja: Farmacja apteczna**

mgr farm. Rafał Wesółowski

**Fizjologia i przegląd preparatów działających
poprzez układ inkretynowy.**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Opiekun specjalizacji

mgr farm. Remigiusz Komarczewski

Wrocław 2021

Spis treści

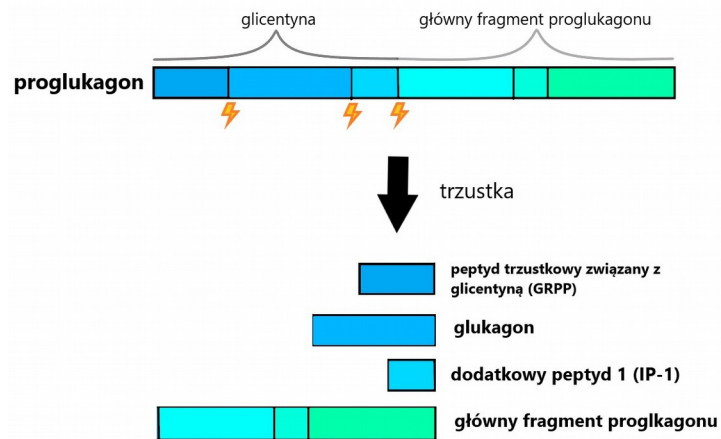
2. Analogi receptora GLP-1.....	7
2.1 Eksenatyd.....	8
2.2 Liraglutyd.....	9
2.3 Dulaglutyd.....	10
2.4 Lixysenatyd.....	11
2.5 Semaglutyd.....	12
3. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).....	15
3.1 Saksagliptyna.....	16
3.2 Wildagliptyna.....	17
3.3 Alogliptyna.....	18
3.4 Linagliptyna.....	19
3.5 Sitagliptyna.....	20
3.6 Anagliptyna.....	21
3.7 Gemigliptyna.....	22
3.8 Teneligliptyna.....	22

1. Fizjologia układu inkretynowego.

Hormony układu inkretynowego wydzielane są przez komórki wewnątrzwydzielnicze jelit w odpowiedzi na obecność pokarmu. Wyróżnić można dwa główne hormony: glukagonopodobny peptyd-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP). Ich główną rolą jest stymulowane glukozą wydzielanie insuliny z komórek β wysp trzustkowych.

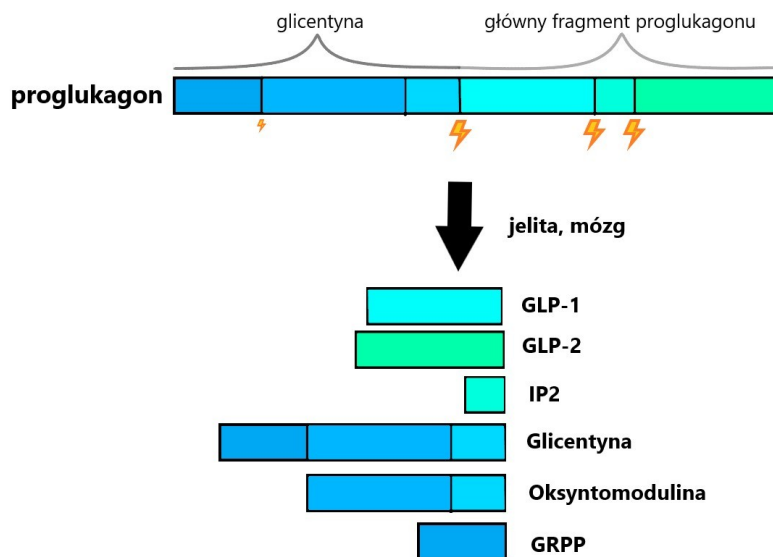
Glukagonopodobny peptyd-1 jest pochodną białka proglukagonu. Geny odpowiedzialne za produkcję proglukagonu aktywne są głównie w komórkach alfa wysp trzustkowych, pniu mózgu i komórkach L, obecnych w komórkach błony śluzowej jelit. W każdej z tych lokalizacji występują różnice w obróbce potranstacyjnej, czego efektem są różne produkty końcowe. Proglukagon jest białkiem składającym się z dwóch fragmentów: głównego fragmentu proglukagonu i glicentyny.

W przypadku trzustki modyfikacja potranslacyjna polega na pocięciu białka glicentyny na związany z glicentyną polipeptyd trzustkowy (glicentin related pancreatic polypeptide, GRPP), glukagon, oraz dodatkowy peptyd 1 (intervening peptide 1, IP-1). Za ten szlak metaboliczny odpowiada enzym konwertaza prohormonu 2 (prohormone convertase 2, PC2). Główny fragment proglukagonu nie zostaje wykorzystany w obróbce potranslacyjnej. Proces ten dotyczy komórek alfa trzustki, z których wydzielany jest endokrynnie aktywny metabolicznie glukagon.



Ryc. 1: Obróbka potranslacyjna proglukagonu w trzustce.

W przypadku komórek L jelit i pnia mózgu, z wykorzystaniem konwertazy prohormonu 1/3 (prohormone convertase 1/3, PC1/3), modyfikacji potranslacyjnej ulega główny fragment proglukagonu. Podzielony on zostaje na trzy fragmenty: GLP-1, dodatkowy peptyd 2 (IP-2) oraz GLP-2. Glicentyna zostaje częściowo przekształcona do oksyntomoduliny. [1]



Ryc. 2: Obróbka potranslacyjna proglukagonu w komórkach L jelit i rdzeniu przedłużonym.

GLP-1 występuje w dwóch aktywnych biologicznie formach. Są to GLP-1 (7-36) oraz GLP-1 (7-37). Co istotne, do krwi dociera mniej niż 25% wyprodukowanego w jelitach hormonu, który następnie trafia do wątroby. Tam podlega efektowi pierwszego przejścia, gdzie usuwane jest 40-50% docierającego białka. W efekcie stosunkowo mała ilość hormonu dociera do krążenia ogólnego. [2]

Dodatkowo GLP-1 degradowany jest przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (dipeptydylopeptidase 4, DPP-4) oraz neutralną endopeptydazę 24,11 (NEP 42,11). DPP-4 aktywny jest głównie w rąbku szczoteczkowym oraz naczyniach krwionośnych jelit. Aktywny GLP-1 wraz z metabolitami eliminowane są przez nerki. [3]

Wykazano, że stymulacja wydzielania insuliny przez komórki β trzustki w obecności GLP-1 następuje jedynie, gdy w komórkach tych współobecna jest glukoza. GLP-1 oddziałuje tam z białkiem G. Konsekwencją jest wzrost cAMP w komórce, na kolejnym etapie aktywacja kinazy białkowej A (protein kinase A, PKA) oraz regulowanego przez cAMP wymieniającego guaninę czynnika II (guanine nucleotide exchange factor II, cAMP-GEFII). Oba białka stymulują uwalnianie insuliny przez komórki β . Ponadto obecność GLP-1 odgrywa ważną rolę w proliferacji i regeneracji tych komórek, hamuje także ich apoptozę. [4]

Dodatkowym działaniem GLP-1 jest hamowanie opróżniania żołądka. Wykazano, że GLP-1 hamuje motorykę przewodu pokarmowego, a także wydzielanie soku żołądkowego i trzustkowego. W wyniku tego wydłużeniu ulega czas trawienia pokarmu i obniżeniu ulega glikemia poposiłkowa. Zmniejsza się też uczucie głodu. Zwrócić uwagę należy także na fakt, że hormon ten ogranicza wydzielanie glukagonu z komórek α wysp Langerhansa. Hormon ten działa antagonistycznie do insuliny - nasila procesy glukoneogenezy i glikogenolizy w wątrobie.[5]

Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu II (type 2 diabetes mellitus, T2DM) wydzielanie GLP-1 jest wyraźnie zaburzone. Konsekwencją jest zakłócenie opisanych wyżej mechanizmów. Tak więc u pacjentów z T2DM ograniczeniu ulega wydzielanie insuliny indukowane pokarmem, wzrasta też poziom glukagonu we krwi. [6]

GIP wydzielany jest z komórek K, których największe zagęszczenie występuje w proksymalnym fragmencie błony śluzowej dwunastnicy. Są jednak obecne na całej długości jelit. Hormon ten wydzielany jest w ok. 10-krotnie większej ilości w stosunku do GLP-1, jego aktywność biologiczna jest jednak wyraźnie słabsza.[7] Peptyd ten podobnie jak poprzedni ulega eliminacji przez nerki. W T2DM wydzielanie GIP nie spada.

W leczeniu T2DM dostępne są obecnie dwie klasy leków działających poprzez układ inkretynowy. Pierwszą klasą są analogi GLP-1, drugą inhibitory DPP-4 - enzymu degradującego ten peptyd. Obie klasy leków charakteryzują się zdolnością obniżania glikemii, bez ryzyka hipoglikemii (choć mogą zwiększać ryzyko jej powstania przy równoczesnej terapii innymi lekami przeciwcukrzycowymi). W konsekwencji stosowania żadnej z tych grup nie dochodzi do przyrostu masy ciała. Leków inkretynowych nie stosuje się u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (T1DM).

2. Analogi receptora GLP-1

Analogi GLP-1 są lekami białkowymi. Leki tej grupy uchodzą za skuteczniejszą opcję terapeutyczną, cechują się jednak częstszymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Wzmagają zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu i glukozy z rezerwuaru wątrobowego. Spowalniają też opróżnianie żołądka - powoduje to obniżenie apetytu u pacjentów.

Wykazano że analogi GLP-1 mają też działanie plejotropowe. Ich przyjmowanie nasila procesy kościotworzenia, przyczyniając się do zwiększenia masy kostnej. Zwiększają wrażliwość mięśni na insulinę i ich zdolność do wychwytu glukozy. W nerkach stymulują wydalanie sodu, nasilają diurezę. Mają szerokie działanie kardioprotekcyjne, poprawiają kurczliwość mięśnia sercowego, wykorzystanie przez niego glukozy. Zwiększają rzut serca, wpływają też korzystnie na przeżywalność kardiomiocytów. W ośrodkowym układzie nerwowym działają neuroprotekcynie, wpływają korzystnie na zdolności uczenia się i zapamiętywania. Redukują odczuwanie głodu i pragnienia. [8]

Obecnie dostępnych jest 5 leków będących agonistami GLP-1. Są to eksenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, liksysenatyd oraz semaglutyd. [7]

2.1 Eksenatyd

Eksenatyd występuje na rynku pod nazwami Byetta oraz Bydureon (oba produkty należą do firmy AstraZeneca). Lek ten zarejestrowany był w leczeniu T2DM jako pierwszy, jest prekursorem pozostałych analogów GLP-1. Eksenatyd jest syntetyczną pochodną eksendyny-4, substancji izolowanej ze śliny Helodermy Arizońskiej (*Heloderma suspectum*). Z uwagi na oporność na działanie DPP-4 cechuje się ok. 1000-krotnie większą aktywnością biologiczną w stosunku do naturalnego GLP-1.



Ryc. 3: *Heloderma Amazońska (Heloderma suspectum)* (źródło: Unsplash, autor: David Clode)

Z uwagi na opóźnienie opróżniania żołądka, eksenatyd może spowodować spadek dostępności biologicznej leków przyjmowanych doustnie. Zaleca się przyjmowanie leków przyjmowanych z pokarmem z posiłkami, przed którymi eksenatyd nie jest podawany. Podatne na rozkład w soku żołądkowym IPP należy przyjmować godzinę przed lub 4 godziny po podaniu eksenatydu. Innymi lekami na które należy zwrócić uwagę są digoksyna, lizynopril, warfaryna (opóźnienie t_{max}) oraz lowastatyna (spadek AUC i C_{max}). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności w początkowym okresie leczenia, wymioty, biegunki, hipoglikemia (w grupie stosującej pochodne sulfonilomocznika), wzdęcia, zaostrzenie choroby refluksowej. [9]

Byetta jest preparatem o natychmiastowym uwalnianiu. Podawany jest dwa razy na dobę, przez co najmniej miesiąc w dawce 5µg, aby poprawić tolerancję leku. Następnie dawkę zwiększa się do 10µg. Lek podaje się podskórnie, w udo, brzuch lub górną część ramienia. Podanie powinno nastąpić w ciągu 60 minut przed śniadaniem i kolacją, z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy.

Maksymalne stężenie leku we krwi osiągane jest w czasie 2 godziny. Eliminacja następuje przez kłębuszki nerkowe, po czym następuje rozkład proteolityczny leku. Okres półtrwania wynosi 2,4 godz. [10]

Bydureon jest postacią o przedłużonym uwalnianiu. Podawany jest raz na tydzień w dawce 2mg, niezależnie od posiłków. Droga podania pozostaje taka sama. Z uwagi na zwiększone ryzyko hipoglikemii należy rozważyć dostosowanie dawki pochodnej sulfonylomocznika. Należy zachować ostrożność przy leczeniu lowastatyną i warfaryną (możliwy wzrost INR). Oprócz objawów jelitowych, podczas stosowania Bydureonu bardzo często zgłaszano epizody hipoglikemii (chorzy stosujący pochodną sulfonylomocznika). Lek ten cechuje się znacznie większą skutecznością w obniżaniu wartości HbA1c w stosunku do preparatu o natychmiastowym uwalnianiu. Minimalne stężenie terapeutyczne osiągane jest po 2 tygodniach, stan stacjonarny po 6-7 tygodniach stosowania leku. Eliminacja następuje w wyniku filtracji kłębuszkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego.[11]

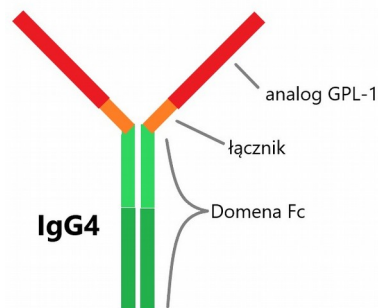
2.2 Liraglutyd

Liraglutyd jako analog GLP-1 obecny jest w sprzedaży pod nazwą Victoza (podmiot odpowiedzialny Novo Nordisk). Jest to acylowany analog zgodny w 97% z endogennym GLP-1. Jest to drugi z leków wprowadzonych do obrotu ze swojej klasy. W porównaniu do eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu cechuje się większą skutecznością w redukcji HbA1c. Obniżenie masy ciała następuje w podobnym stopniu. Z uwagi na duże podobieństwo z naturalnym hormonem, liraglutyd cechuje niska immunogenność.

Leczenie Victożą rozpoczyna się od dawki 0,6mg raz na dobę. Po co najmniej tygodniu dawkę zwiększa się do 1,2mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej, u części pacjentów po kolejnym tygodniu możliwe jest zwiększenie dawki do 1,8mg. Przy dołączeniu leku należy rozważyć zmniejszenie dawek pochodnych sulfonilomocznika i insuliny. Victożę podaje się podskórnie raz na dobę, niezależnie od posiłków. W przypadku liraglutytu nie obserwuje się istotnych klinicznie interakcji lekowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia jelitowe i bóle głowy. Wydłużony okres półtrwania spowodowany jest wiązaniem pomiędzy własnymi cząsteczkami, wiązaniem z albuminą oraz zmniejszoną wrażliwością na działanie DPP-4 i neutralnej endopeptydazy (NEP). Po podaniu podskórnym C_{max} osiągane jest po 8-12 godzinach. Liraglutyd w znacznym stopniu jest wiązany przez białka osocza (>98%). Liraglutyd w postaci nieaktywnych metabolitów wydalaný jest z moczem i kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 13 godzin. [12]

2.3 Dulaglutyd

Dulaglutyd został wprowadzony na rynek w 2014 roku przez firmę Eli Lilly pod nazwą Trulicity. Dulaglutyd jest cząsteczką zbudowaną z dwóch identycznych fragmentów białkowych zgodnych w 90% z endogennym GLP-1, połączonych z łańcuchem ciężkim IgG4. Modyfikacje w budowie cząsteczki zapewniają zwiększoną odporność na rozkład przez DPP-4, zmniejszoną immunogenność oraz lepszą rozpuszczalność. Przyłączenie immunoglobiny IgG4 ogranicza filtrację nerkową (znacznie powiększa się rozmiar cząsteczki). Dodatkowo zmodyfikowany jest fragment FC, co zapobiega dimeryzacji i ogranicza łączenie do komórkowych receptorów dla FC.



*Ryc. 4: Częsteczka
dulaglutydu*

Lek Trulicity podawany jest raz na tydzień w dawce 0.75mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej możliwe jest zwiększenie dawki do 1.5mg. Lek podawany jest podskórnie. Nie obserwuje się klinicznie istotnych interakcji lekowych. Z działań niepożądanych oprócz zaburzeń jelitowych, często pojawia się hipoglikemia (u pacjentów leczonych dodatkowo insuliną lub glimepirydem). Cmax osiągane jest w czasie 48 godzin, natomiast stan stacjonarny występuje w czasie 2-4 tygodni. Okres półtrwania wynosi 4,5 dnia (dla dawki 0,75mg) lub 4,7 dnia (dla dawki 1,5mg). [13]

2.4 Liksysenatyd

Liksysenatyd pod nazwą Lyxumia został wprowadzony do obrotu w 2016 roku przez grupę Sanofi-aventis. Częsteczka ta, podobnie do eksenatydu, opiera się na eksendynie-4, z modyfikacją przy C-końcu. Zmiana polega na delecji jednej proliny i dodaniu 6 lizyn. Nie wydłuża to okresu półtrwania (2-4 godziny), lek wiąże się jednak mocno z receptorami dla GLP-1, co umożliwia stosowanie leku raz dziennie.

Lyxumia podawana jest przez pierwsze 14 dni w dawce 10µg. Od 15 dnia dawkę zwiększa się do 20µg, co stanowi dawkę podtrzymującą. Iniekcję podskórną należy wykonać w ciągu godziny przed planowanym posiłkiem. Jeżeli są stosowane, należy rozważyć dostosowanie dawki insuliny bazalnej i pochodnej sulfonilomocznika (ryzyko hipoglikemii).

Inne leki przyjmowane doustnie, których skuteczność zależy od stężeń progowych powinny być przyjmowane godzinę przed lub 4 godziny po podaniu leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia jelitowe, bóle głowy oraz hipoglikemia (przy równoległym stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej). T_{max} dla Liksyesenatydu ma miejsce 1 do 3,5 godziny po podaniu leku. Z białkami osocza wiąże się w stopniu umiarkowanym (55%). Lek wydalany jest na drodze filtracji kłębuszkowej, następnie ulega reabsorpcji i degradacji metabolicznej do mniejszych peptydów i aminokwasów. Średni czas półtrwania wynosi ok. 3 godziny. [14]

2.5 Semaglutyd

Semaglutyd zarejestrowano jako 2 preparaty. Pierwszy z nich, Rybelsus, jako jedyny analog GLP-1 przyjmowany jest drogą doustną. Drugim jest przyjmowany podskórnie Ozempic. Za oba preparaty odpowiedzialna jest firma Novo Nordisk. Semaglutyd wykazuje 94% analogii w stosunku do endogennego GLP-1, co zapewnia niską immunogenność. Częsteczka stanowi modyfikację liraglutytu, gdzie Ala w pozycji 8 zamieniono na kwas α -aminoizomastowy (alpha-amino-iso-butyric acid, Aib), kwas palmitynowy (C-16) zamieniono na dłuższy C-20 kwas z dwoma grupami kwasowymi oraz wprowadzono do cząsteczki elastyczniejszy i dłuższy łącznik. Zmiany te ograniczyły zdolność DPP-4 do rozkładu cząsteczki oraz znacznie wydłużyły okres półtrwania (do 165 godzin). Aktywność biologiczna została przy tym zachowana. [15]

Rybelsus stosowany jest doustnie, raz na dobę. Przez pierwszy miesiąc stosowana jest dawka 3mg, po czym przechodzi się na dawkę podtrzymującą 7mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej, po co najmniej kolejnym miesiącu istnieje możliwość zwiększenia dawki do 14mg raz na dobę. Tabletki powinny być stosowane na pusty żołądek (co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem), o stałej porze dnia. Z uwagi na brak badań, zaleca się połykanie całych, nienaruszonych tabletek. Podobnie jak przy innych analogach GLP-1, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (jeżeli są stosowane). Podczas leczenia preparatem Rybelsus należy zwrócić uwagę na interakcje z preparatami tyroksyny (wzrost AUC o ok 33%) oraz Rosuwastatyną (wzrost AUC o ok 41%).

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są hipoglikemia oraz zaburzenia jelitowe. Z uwagi na małą biodostępność (ok. 1%) preparat Rybelsus cechuje się zmiennym wchłanianiem. Długi okres półtrwania i dawkowanie raz dziennie pomaga ograniczyć dobowe wahanie poziomu leku we krwi. C_{max} osiągane jest po około godzinie od podania, stan stacjonarny osiągany jest natomiast po 4-5 tygodniach leczenia. Semaglutyd wchłania się głównie przez błonę śluzową żołądka. Lek w bardzo dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%). Degradacja cząsteczki następuje w wyniku rozkładu proteolitycznego z następczą β -oksydacją przez obojętną endopeptydazę (NEP). Eliminacja leku następuje głównie z moczem i kałem. [16]

Ozempic jest lekiem przyjmowanym dożylnie raz na tydzień. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25mg semaglutynu. Po miesiącu dawkę zwiększa się do 0,5mg. W zależności od odpowiedzi pacjenta dawkę po kolejnym miesiącu można zwiększyć do maksymalnej 1mg. Podobnie jak przy innych lekach, wydłużony zostaje czas opróżniania żołądka, co może być istotne dla leków wymagających szybkiego wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipoglikemia oraz zaburzenia jelitowe. Stężenie maksymale leku występuje po 1-3 dniach po podaniu, a stan stacjonarny osiągany jest po 4-5 tygodniach leczenia. Pozostałe parametry farmakokinetyczne odpowiadają lekowi Rybelsus. [17]

Tabela 1: Zastawienie analogów GLP-1

	Eksenatyd o szybkim uwalnianiu	Eksenatyd ER	Liraglutyd	Dulaglutyd	Liksyesenatyd	Semaglutyd doustny	Semaglutyd podskórny
Nazwa preparatu	Byetta	Budyreon	Victoza	Trulicity	Lyxumia	Rybelsus	Ozempic
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca	AstraZeneca	Novo Nordisk	Eli Lilly	Sanofi- aventis	Novo Nordisk	Novo Nordisk
Częstotliwość stosowania	2x dziennie	Raz na tydzień	1x dziennie	Raz na tydzień	1x dziennie	1x dziennie	Raz na tydzień
tmax	2 godz.	6-7 tygodni	8-12 godzin	2-4 tygodni	1-3,5 godz.	1 godzina	1-3 dni
Stan stacjonarny	-	6-7 tygodni	3 dni	2-4 tygodni	-	4-5 tygodni	4-5 tygodni
T _{0,5} w fazie eliminacji	2,4 godz	2 tygodnie	13 godzin	4,5 dnia	3 godziny	1 tydzień	1 tydzień
Stopień wiązania z białkami osocza	brak	brak	>98%	Brak danych	55%	>99%	>99%
Oczekiwan a zmiana HbA1c (wyższa dawka w nawiasie)	-0,59 (-0,89) Po 30 tygodniach	-1,9 po 30 tygodniach	-0,84 (-1,14) Po 52 tygodniach	-1,59 (-1,64) Po 26 tygodniach	-0,92 Po 24 tygodniach	-1.0 (-1.3) Po 26 tygodniach	-1.5 (-1.6) Po 30 tygodniach
Stopień redukcji masy ciała (wyższa dawka w nawiasie)	-1,41kg (-1,91kg) Po 30 tygodniach	-2,9kg Po 26 tygodniach	-2,05kg (-2,45kg) Po 52 tygodniach	0,18kg (-0,87 kg) Po 26 tygodniach	-2,63kg Po 24 tygodniach	-2.2kg (-3.1kg) Po 26 tygodniach	-3.7kg (-4.5kg) Po 30 tygodniach
Miesięczny koszt leczenia (na dzień 18.01.2021)	536 PLN	599 PLN	560 PLN	194 PLN	514 PLN	580 PLN	360 PLN

3. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)

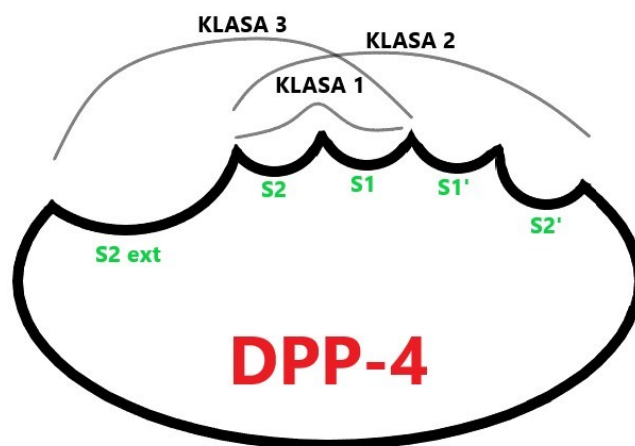
Inhibitory DPP-4 są lekami doustnymi, stosowanymi u pacjentów z T2DM. Ich działanie opiera się na hamowaniu rozkładu GLP-1 i GIP, a także innych białek, między innymi mózgowego peptydu natriuretycznego (typu B). Ich pośrednim działaniem jest obniżanie poziomu glukagonu. W celu osiągnięcia celów terapeutycznych inhibitory DPP-4 łączy się najczęściej z metforminą lub inhibitorami SGLT2 (flozyny) - także w terapii potrójnej. Leki z tej grupy są z reguły dobrze tolerowane, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy. Ich zdolność do obniżania się poziomu HbA1c jest niższa w stosunku do analogów GLP-1, waha się w okolicach 0.5-1%. Podobnie jak w przypadku analogów GLP-1, podczas włączania do leczenia należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny.[18],[19]

Nie jest to homogenna grupa leków, poszczególne związki różnią się miejscem oddziaływania z centrami aktywnymi cząsteczek DPP-4. W centrach tych znajdują się reszty aminokwasów wiążących i katalitycznych, tworzących strukturalnie trzy kieszenie. Mając ten fakt na uwadze wydzielić można 3 klasy inhibitorów DPP-4.

Klasa 1 oddziałuje z kieszeniami S1 i S2, wiążąc się kowalencyjnie z resztą aminokwasową Ser630. Należą do tej klasy saksagliptyna i vildagliptyna.

Klasa 2 oprócz wiązania z S1 i S2, wiąże także obszary białka oznaczone jako S1' i (lub) S2'. Należą tutaj alogliptyna i linagliptyna.

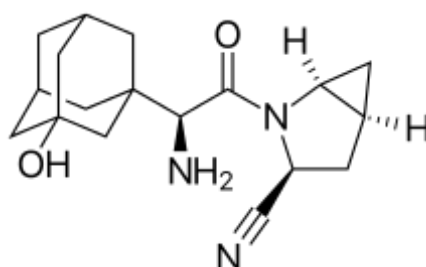
Klasa 3 oddziałuje z kieszeniami S1, S2, a także z rozszerzonym fragmentem S2 (S2 extensive). Do tej grupy należą sitagliptyna, anagliptyna, gemigliptyna, teneligliptyna.



Ryc. 5: Schematyczny rysunek enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)

Inhibitory DPP-4 eliminowane są drogą nerkową. Wyjątek stanowi Linagliptyna, która eliminowana jest przez wątrobę. Saksagliptyna wyróżnia się tym, że ulega przekształceniu do metabolitu (M1), który również oddziałuje z DPP-4. [20]

3.1 Saksagliptyna

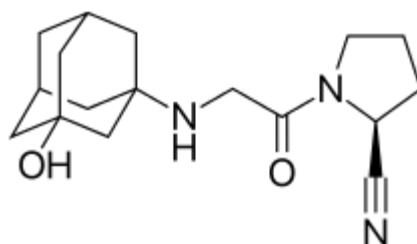


Ryc. 6: wzór strukturalny saksagliptyny

Saksagliptyna zarejestrowana jest pod nazwą Onglyza (podmiot odpowiedzialny AstraZeneca). Lek stosowany jest raz dziennie w dawce 2.5 lub 5mg. Dawka niższa zalecana

jest dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ($GFR \leq 45 \text{ mL/min}$) oraz stosujących silne inhibitory CYP3A4/5. Tabletki należy spożywać w całości, pokarm nie ma wpływu na biodostępność leku. Lek obniża HbA1c o ok. 0.88 w ciągu 24 tygodni. Z uwagi na metabolizm z udziałem CYP3A4/5, należy zwrócić uwagę na inne leki mogące mieć wpływ na aktywność tego enzymu (ryfampicyna, ketokonazol, diltiazem). Podczas leczenia oprócz zaburzeń jelitowych i zgłaszanych bóli głowy, obserwuje się wzrost częstości zakażeń górnych dróg oddechowych, układu moczowego, zatok przynosowych oraz błony śluzowej żołądka i jelit. Lek jest szybko wchłaniany, maksymalne stężenie leku osiągnięte jest po ok. 2 godzinach. Główny metabolit saksagliptyny ma również aktywność wobec DPP-4, jest on jednak o połowę słabszy (t_{max} 4 godz.). Średni okres półtrwania leku wynosi 2,5 godziny (3,1 godz. dla aktywnego metabolitu). Wydalanie następuje zarówno przez nerki jak i wątrobę. [21]

3.2 Wildagliptyna

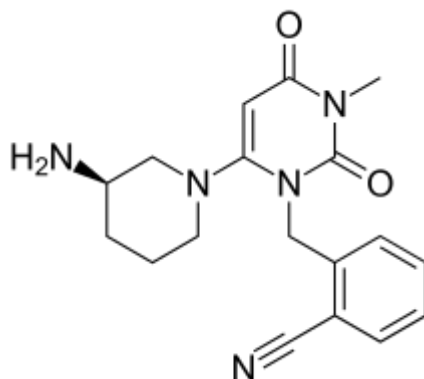


Ryc. 7: wzór strukturalny wildagliptyny

Wildagliptyna występuje pod nazwą Galvus (podmiot odpowiedzialny Novartis). W monoterapii tabletki stosuje się 2 razy dziennie w dawce 50mg. W terapii dwulekowej z sulfonilomocznikiem lek stosuje się 1 raz dziennie w dawce 50mg, w porze porannej. Posiłki nie wpływają na biodostępność w stopniu klinicznie istotnym. Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia jelitowe, bóle głowy oraz hipoglikemia (w politerapii). Po podaniu doustnym następuje szybkie wchłanianie leku (t_{max} występuje po 1,7-2,5 godziny, w zależności od obecności pokarmu). Enzymy CYP 450 nie uczestniczą w metabolizmie leku. 85% leku wydalana jest z moczem, pozostała część przez wątrobę.

Średni okres półtrwania wildagliptyny w fazie eliminacji wynosi 3 godziny. [22]

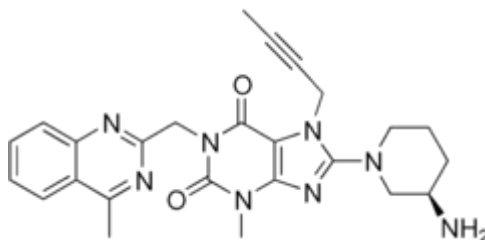
3.3 Alogliptyna



Ryc. 8: wzór strukturalny alogliptyny

Alogliptyna zarejestrowana jest pod nazwą Vipidia (podmiot odpowiedzialny Takeda Pharma). Preparat dostępny jest w trzech dawkach: 6,25mg, 12.5mg oraz 25mg. Umożliwia to dostosowanie dawki do zamierzonych celów terapeutycznych oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zalecaną dawką przez producenta jest 25mg w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Obecność pokarmu nie wpływa na biodostępność preparatu. Lek nie jest metabolizowany w znacznym stopniu przez izoenzymy CYP 450. Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi oprócz zaburzeń jelitowych i bóli głowy były zakażenia pasożytnicze górnych dróg oddechowych i nosogardzieli oraz świąd i wysypka. Lek osiąga stężenie maksymalne po 1-2 godzinach po podaniu. Alogliptyna cechuje się wyższą w stosunku do poprzednich leków objętością dystrybucji, jest wiązana w 20-30% przez białka osocza. Większość leku wydawana jest w postaci niezmienionej na drodze nerkowej, jedynie ok. 13% wydalone jest z kałem. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji dla alogliptyny wynosi 21 godzin. [23]

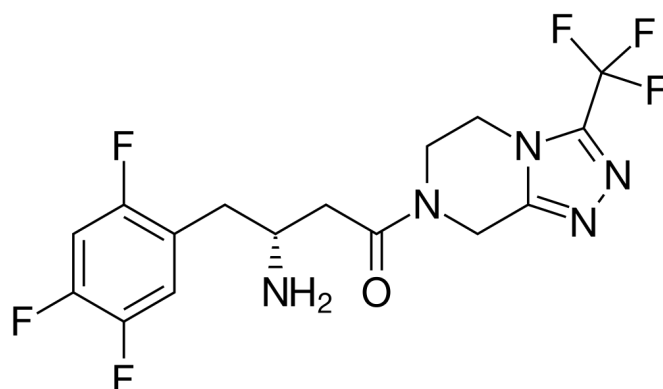
3.4 Linagliptyna



*Ryc. 9: wzór strukturalny
linagliptyny*

Linagliptyna została wprowadzona na rynek pod nazwą Trajenta (podmiot odpowiedzialny Boehringer Ingelheim). Tabletki stosuje się w dawce 5mg raz na dobę. Lek w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez izoenzym CYP3A4, przy jednoczesnym stosowaniu silnych induktorów tego izoenzymu (np. Ryfampicyna) może skutkować brakiem skuteczności terapii. Często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były hipoglikemia oraz zwiększona aktywność lipazy. Linagliptyna cechuje się gorszą biodostępnością (ok. 30%). Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po czasie 1,5 godziny. Stopień wiązania leku z białkami jest zależny od stężenia linagliptyny w osoczu (75-99%, maleje w zakresie 1-30nmol/l). Lek wydalany jest głównie z kałem (85%). Okres półtrwania w czasie eliminacji wynosi ok. 12 godzin. [24]

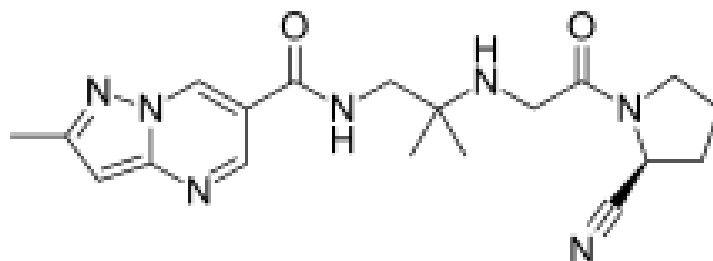
3.5 Sitagliptyna



Ryc. 10: wzór strukturalny sitagliptyny

Sitagliptyna występuje pod nazwą handlową Januvia (podmiot odpowiedzialny Merck Sharp & Dohme). Preparat występuje w dawkach 25mg, 50mg oraz 100mg. Preparat stosuje się zwykle w dawce 100mg raz dziennie, niezależnie od posiłków. Niższe dawki rekomendowane są dla pacjentów z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek. Przy GFR <45 ml/min zalecana jest dawka 50mg, natomiast przy GFR < 30ml/min rozważyć należy dawkę 25mg. W trakcie leczenia często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipoglikemia (w politerapii) i bóle głowy. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku we krwi pojawia się w ciągu 1-4 godzin. Sitagliptyna w niewielkim stopniu wiązana jest z białkami osocza (38%). Ok. 79% leku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, pozostała część ulega metabolizmowi z udziałem CYP3A4 przy współudziale izoenzymu CYP2C8. Okres półtrwania dla sitagliptyny w fazie eliminacji wynosi ok. 12.4 godziny. [25]

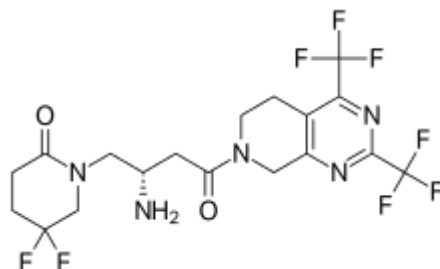
3.6 Anagliptyna



Ryc. 11: wzór strukturalny anagliptyny

Anagliptyna jest lekiem dostępnym jedynie na rynku japońskim pod nazwą Suiny. Substancja została wspólnie wdrożona do sprzedaży przez firmy Sanwa Kagaku Kenkyusho i Kowa. Lek podawany jest zazwyczaj w dawce 100mg dwa razy dziennie, z możliwością zwiększenia dawki do 200mg dwa razy dziennie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że lek ten poprawia także profil lipidowy krwi (obniżona została frakcja LDL, poziom trójglicerydów, nie-HDL oraz cholesterolu całkowitego). Preparat ma więc także dodatkowe działanie przeciwmiażdżycowe. Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia jelitowe oraz hipoglikemia (głównie przy politerapii z pochodnymi sulfonilomocznika). Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest w czasie 1.8 godz. Lek w postaci niezmienionej i główny jego metabolit ulegają usunięciu z organizmu przede wszystkim na drodze nerkowej. Czas półtrwania leku w okresie eliminacji wynosi 4.37 godziny (głównego metabolitu 9.88 godz.). [26],[27]

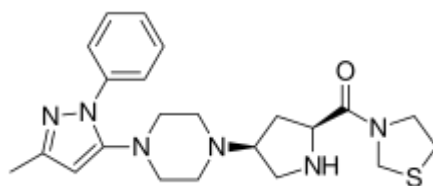
3.7 Gemigliptyna



Ryc. 12: wzór strukturalny
gemigliptyny

Gemigliptyna występuje na rynku azjatyckim i środkowo- i południowo amerykańskim pod nazwą Zemiglo (podmiot odpowiedzialny LG Life Sciences). Lek podawany jest raz dziennie w dawce 50mg, bez względu na posiłek. Po podaniu doustnym gemigliptyna osiąga stężenie maksymalne w czasie 1.8 godziny. Substancja ta wchodzi w interakcje z izoenzymami cytochromu P450 w nieistotnym klinicznie stopniu. Lek w 63% eliminowany jest przez nerki, pozostała część leku usuwana jest wraz z żółcią. Czas półtrwania w okresie eliminacji wynosi 17.1 godziny. [28],[29]

3.8 Teneligliptyna



Ryc. 13: wzór strukturalny
teneligliptyny

Teneligliptyna jest substancją dostępną pod nazwą Tenelia na rynkach japońskim, argentyńskim, koreańskim i indyjskim (wprowadzona wspólnie przez Mitsubishi Tanabe Pharma i Daiichi Sankyo). Lek przyjmowany jest doustnie w dawce 20mg raz dziennie,

możliwością zwiększenia dawki do 40mg. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są hipoglikemia (w politerapii) oraz zaparcia. Maksymalne stężenie leku w osoczu pojawia się po godzinie, przy czym maksymalne działanie leku w hamowaniu DPP-4 obserwowano po 2 godzinach od podania.. Wydalanie następuje zarówno na drodze nerkowej, jak i wątrobowej. Okres półtrwania leku wynosi 18.9 godziny. [30],[31],[32]

Tabela 2: Zestawienie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4-)

	Saksagliptyna	Wildagliptyna	Alogliptyna	Linagliptyna	Sitagliptyna	Anagliptyna	Gemigliptyna	Tenegliptyna
Preparat	Onglyza	Galvus	Vipidia	Trajenta	Januvia	Suiny	Zemiglo	Tenelia
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca	Novartis	Takeda Pharma	Boehringer Ingelheim	Merck Sharp & Dohme	Sanwa Kagaku Kenkyusho /Kowa	LG Life Sciences	Mitsubishi Tanabe Pharma /Daiichi Sankyo
Oddziaływanie z DPP-4	S1, S2	S1, S2	S1, S2, S1', S2'	S1, S2, S1', S2'	S1,S2, S2 ext	S1,S2, S2 ext	S1,S2, S2 ext	S1,S2, S2 ext
Częstotliwość stosowania	1x dziennie	2x dziennie	1x dziennie	1x dziennie	1x dziennie	2x dziennie	1x dziennie	1x dziennie
tmax	2h (4h M1)	1,7-2,5h	1-2h	1.5h	1-4h	1.8h	1.8h	2h
T0,5 w fazie eliminacji	2.5h (3.1h M1)	3h	21h	12h	12.4h	4.37h	17.1h	18.9
Wydalanie z moczem /kałem	75% /22%	85% /15%	76% /13%	5.5% /81.5%	79% /21%	46.6% /4.1%	63% /27%	45% /46%
Zmiana dawki przy niewydolności nerek	tak	tak	tak	nie	tak	tak	nie	nie
Oczekiwana zmiana HbA1c	-0.88 w ciągu 24 tygodni	-0.7 W ciągu 24 tygodni	-0.6 W ciągu 26 tygodni	-0.7 W ciągu 24 tygodni	-0.6 W ciągu 24 tygodni	-0.8 W ciągu 12 tygodni	-0.7 W ciągu 24 tygodni	-0.8 W ciągu 16 tygodni
Miesięczny koszt leczenia	227 PLN	188 PLN	150 PLN	218 PLN	139 PLN	-	-	-

Piśmiennictwo

1. Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, et al.: Glucagon Physiology 2019, :
2. Torsten P. Vahl, Breay W. Paty, Bradley D. Fuller, Ronald L. Prigeon, David A. D'Alessio: Effects of GLP-1-(7–36)NH₂, GLP-1-(7–37), and GLP-1- (9–36)NH₂ on Intravenous Glucose Tolerance and Glucose-Induced Insulin Secretion in Healthy Humans *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 88 (4): 1772–1779
3. Karin Hupe-Sodmann, Gerard Patrick McGregor, Robert Bridenbaugh, Rüdiger Göke, Burkhard Göke, Hubert Thole, Bodo Zimmermann, Karlheinz Voigt: Characterisation of the processing by human neutral endopeptidase 24.11 of GLP-1(7–36) amide and comparison of the substrate specificity of the enzyme for other glucagon-like peptides *Regulatory Peptides* 1995, 58 (3): 149-156
4. Holst Jens Juul, Jesper Gromada: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2004, 287 (2): 199-206
5. Mai-Britt Toft-Nielsen, Mette B. Damholt, Sten Madsbad, Linda M. Hilsted, Thomas E. Hughes, Birgitte K. Michelsen, Jens J. Holst: Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001, 86 (8): 3717–3723
6. Wettergren, A., Schjoldager, B., Mortensen, P.E. et al.: Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man *Digest Dis Sci* 1993, 38: 665–673
7. Gallwitz B.: Clinical Use of DPP-4 Inhibitors *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, 10: 389
8. T.D. Müller et al.: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) *Molecular Metabolism* 2019, 30: 72-130
9. Orville G. Kolterman, John B. Buse, Mark S. Fineman, Eling Gaines, Sonja Heintz, Thomas A. Bicsak, Kristin Taylor, Dennis Kim, Maria Aisporna, Yan Wang, Alain D. Baron: Synthetic Exendin-4 (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, 88 (7): 3082–3089
- 10: Charakterystyka produktu leczniczego - Byetta
- 11: Charakterystyka produktu leczniczego - Bydureon
- 12: Charakterystyka produktu leczniczego - Victoza
- 13: Charakterystyka produktu leczniczego - Trulicity
- 14: Charakterystyka produktu leczniczego - Lyxumia
15. Holst JJ, Madsbad S.: Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras *Ann Transl Med* 2018 , 6 (3): 74
- 16: Charakterystyka produktu leczniczego - Rybelsus
- 17: Charakterystyka produktu leczniczego - Ozempic
18. Gallwitz B.: Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, 10:389:
19. Dungan Kathleen, Anthony DeSantis: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate* 2017
20. Gallwitz B: Clinical Use of DPP-4 Inhibitors *Front. Endocrinol.* 2019, 10:389:
- 21: Charakterystyka produktu leczniczego - Onglyza
- 22: Charakterystyka produktu leczniczego - Galvus

- 23: Charakterystyka produktu leczniczego -Vipidia
- 24: Charakterystyka produktu leczniczego - Trajenta
- 25: Charakterystyka produktu leczniczego - Januvia
26. Nishio S, Abe M, Ito H.: Anagliptin in the treatment of type 2 diabetes: safety, efficacy, and patient acceptability. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015, 8: 163-171
27. Furuta S, Smart C., Hackett A., Benning R., Warrington S.: Pharmacokinetics and metabolism of [14C]anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. *Xenobiotica* 2013, 43(5): 432-442
28. Oh, H., Nguyen, H.D., Yoon, I.M. et al.: Antidiabetic effect of gemigliptin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with Bayesian inference through a quality management system. *Sci Rep* 2021, 11
29. Kim SH, Yoo JH, Lee WJ, Park CY.: Gemigliptin: An Update of Its Clinical Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016, 40(5): 339-353
30. Kishimoto M.: Tenueligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013, 6: 187-195
31. Sharma SK, Panneerselvam A, Singh KP, Parmar G, Gadge P, Swami OC.: Tenueligliptin in management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016, 9: 251-260
32. Ceriello, A., De Nigris, V., Iijima, H. et al.: The Unique Pharmacological and Pharmacokinetic Profile of Tenueligliptin: Implications for Clinical Practice *Drugs* 2019, 79: 73

Spis rycin

Ryc. 1: Obróbka potranslacyjna proglukagonu w trzustce.....	4
Ryc. 2: Obróbka potranslacyjna w komórkach L jelit i rdzeniu przedłużonym.....	5
Ryc. 3: Heloderma Amazońska (Heloderma suspectum) (źródło: Unsplash, autor: David Clode).....	8
Ryc. 4: Cząsteczka dulaglutynu.....	10
Ryc. 5: Schematyczny rysunek enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).....	16
Ryc. 6: wzór strukturalny saksagliptyny.....	16
Ryc. 7: wzór strukturalny wildagliptyny.....	17
Ryc. 8: wzór strukturalny alogliptyny.....	18
Ryc. 9: wzór strukturalny linagliptyny.....	19
Ryc. 10: wzór strukturalny sitagliptyny.....	20
Ryc. 11: wzór strukturalny anagliptyny.....	21
Ryc. 12: wzór strukturalny gemigliptyny.....	22
Ryc. 13: wzór strukturalny tenueligliptyny.....	22

Spis tabel

Tabela 1: Zastawienie analogów GLP-1.....	13
Tabela 2: Zestawienie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4-).....	24