

2. tüüpi diabeedi ravimid V: GLP-1 agonistid

Vallo Volke – Lõuna-Eesti Haigla,
TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ füsioloogia
instituut

Esimene ja seni ainus kliinilises kasutuses olev glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist eksenatiid võeti diabeediravimina Ameerika Ühendriikides kasutusse 2005. aastal. Suurimaks probleemiks eksenatiidi (Byetta) kasutamisel on, et ravimit on vaja süstida 2 korda päevas. Seega on patsiendi vaatepunktist tegemist ravimiga, mis kuulub pigem insuliinravi alternatiivide hulka.

Lähiajal (ilmselt juba käesoleval aastal) on oodata selle ravimirühma järgmise esindaja – liraglutidi – kliinilisse kasutusse lubamist. Lisaks on kliiniliste uuringutega küllaltki kaugele jõutud eksenatiidi pika-toimelise versiooniga, mida tuleb süstida vaid 1 kord nädalas.

Artikli **eesmärgiks** on peaaesjalikult käsitleda eksenatiidi toimeid ja kasutamist 2. tüüpi diabeedi ravis.

GLP-1 AGONISTIDE TOIMEMECHANISM

Natiivne GLP-1 laguneb organismis väga kiiresti dipeptidüül peptidaas 4 (DPP-4) toimel. Eksenatiid on GLP-1 analoog, mis on resistentsem DPP-4 toime suhtes. Süstituna ületab eksenatiidi verekontsentratsioon mõne tunni jooksul füsioloogilisi GLP-1 kontsentratsioone ca 8 korda (1). Eksenatiidi toimel suureneb glükoosist sõltuvalt insuliini vabanemine beetarakkudest ja pärsitakse glükagooni vabanemist alfarakkudest. Lisaks aeglustab eksenatiid mao tühjenemist ja pärsib kesknärvisüsteemi isukeskuseid. Eksenatiidi ja DPP-4 inhibiitorite võrdlus on toodud tabelis 1.

KLIINILINE TOIME JA EFEKTIIVSUS

GLP-1 agonistid vähendavad peamiselt söögijärgset glükoositaset ja vähemal määral paastuglükoosi taset (2). Eksenatiid vähendab glükohemoglobiini taset ca 1% võrra, olles seega pisut tugevama toimega kui DPP-4 inhibiitorid.

Eksenatiidilisamine põhjustab metformiini ja SUGa ravitud patsientidel sarnase glükohemoglobiini sisalduse vähenemise kui glar-

Tabel 1. Eksenatiidi ja DPP-4 inhibiitorite toime võrdlus

| | Eksenatiid | DPP-4 inhibiitor |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| Manustamine | süstitav 2 korda päevas | suukaudne |
| GLP-1 tase | ületab märgatavalt füsioloogilist taset | suurendab GLP-1 taset ca 2 korda |
| Kõrvaltoimed | väga sagedased, ravi katkestamine sage | vähe |
| Toime kehakaalule | kaalu langetav | kehakaal ei muutu |
| Toime glükoositasemele | pisut tugevam | pisut nõrgem |
| HbA1c sisalduse vähenemine | ca 1% | ca 0,6–0,9% |

Tabel 2. Eksenatiidi või insuliini raviskeemi lisamise mõju HbA1c tasemele ja kaalule (3, 4)

| Ravim | Uuringu kestus, nädalates | HbA1c muutus, % | Kehakaalu muutus, kg |
|--|---------------------------|-----------------|----------------------|
| Eksenatiid (n = 282) | 26 | -1,11 | -2,3 |
| Glargiiniinsuliin (n = 267) | | -1,11 | +1,8 |
| erinevus gruppide vahel | | 0,017 | -4,1 |
| Eksenatiid (n = 253) | 52 | -1,04 | -2,5 |
| Seguinsuliin 2 x päevas (aspartinsuliin) (n = 248) | | -0,89 | +2,5 |
| erinevus gruppide vahel | | -0,15 | -5 |

giiniinsuliini (3) või 2 seguinsuliini süste (4) lisamine raviskeemi. Eksenatiidi ja insuliinide toimete võrdlus on toodud tabelis 2

RAVI ALUSTAMINE JA ANNUSED

Ravi alustatakse, manustades eksenatiidi 5 µg kaks korda päevas nahaalusi. Eksenatiidi tuleks manustada 15–60 minutit enne sööki, süstide vahe peaks olema vähemalt 6 tundi. 1 kuu möödudes suurendatakse annused 10 mikrogrammini. Alati tuleb eksenatiidi süstides kasutada uut ühekordset nõela.

VASTUNÄIDUSTUSED

Eksenatiidi ei peaks kasutama raske neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja raskete seedetraktihaiguste korral.

KÕRVALTOIMED

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, harvem oksendamine ja kõhulahtisus. Iivelduse teke ravi alguses on äärmiselt sage: see tekib kuni 50%-l patsientidest. Ravi käigus iivelduse sagedus ja intensiivsus vähenevad. Kuna kõrvaltoimed on sagedased ja ebameeldivad, on ootuspärane, et palju patsiente katkestab ravi. Kliinilistes uuringutes on ravimi kasutamise katkestanud kuni 10% patsientidest, ravimi laialdasemal kasutuselevõtul on katkestajate arv ilmselt märgatavalt suurem.

TOIME KAALULE

Eksenatiid põhjustab mõõduka, 2–3 kg kaalulanguse, kaalu langetav toime jätkub ka pikaajalise ravi korral (5). Kolme aasta

pikkuse jälgimisega jätku-uuringus oli lõplikuks kaalulanguseks 5,3 kg (6).

HÜPOGLÜKEEMIA

Eksenatiid põhjustab hüpo-glükeemiate sagedemist, kui seda kasutatakse koos sulfonüüluurea-preparaadiga. Kui eksenatiidi kasutada koos metformiiniga, siis hüpo-glükeemiarisk ei suurene (7).

VÕIMALIK SEOS PANKREATIIDIGA

USA toidu- ja ravimiametile on teatud pankreatiidijuhtudest eksenatiidravi ajal: esmane hoiatus põhines 30 pankreatiidijuhtul (8). Kuna pankreatiidi tekkel on mitmeid põhjusi, mis on ka diabeedihaigetel laialt levinud, ei ole praegu teada, kas eksenatiid võib pankreatiidiriski suurendada. Eksenatiidravi saavaid patsiente tuleb hoiatada, et pankreatiidile viitavate sümptomite tekkimise korral peaks eksenatiidravi katkestama.

ANTIKEHADE TEKE

Eksenatiidravi jooksul tekivad paljudel patsientidel eksenatiidivastased antikehad, mis ilmselt võivad vähendada ka raviefekti (9).

PIKAAJALINE OHUTUS

Eksenatiidi on kliinilistes uuringutes kasutatud kuni 3 aastat, seega ei ole selle ravimi pikaajalise kasutamise ohutus teada.

KOHT RAVISKEEMIS JA KOMBINEERIMINE

TEISTE DIABEEDIRAVIMITEGA

Eksenatiid on näidustatud kasutamiseks koos metformiiniga, sulfonüüluureaga või

nende kombinatsiooniga. Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis on eksenatiidi kasutamise võimalust pakutud basaalinisuliini alternatiivina (10). Praegu kehtib Eestis eksenatiidile ainult 50% ravimisoodustus, mis kõrge hinna tõttu võimaldab seda kasutada vaid väga üksikutel patsientidel. ADA (Ameerika diabeediassotsiatsioon) ja EASD (Euroopa suhkurtõve uurimise liit) ravijuhendi viimases versioonis on eksenatiidi käsitletud, kuid selle positsiooni kirjeldus raviskeemis ei ole kuigi üksikasjalik (11). Eksenatiidi kasutamist peaks eelkõige kaaluma väga ülekaalulistel patsientidel ja juhul, kui hüperglükeemia teket tuleb maksimaalselt vältida.

LIRAGLUTIID

Liraglutiid on inimese GLP-1 lähedane analoog. Ravimi eeliseks on pikem toimeaeg, mistõttu liraglutiidi süstitakse 1 kord päevas. Kliinilistes uuringutes on liraglutiidi tõhusus hüperglükeemia ravis, toime kehakaalule ja kõrvaltoimete esinemine sarnased eksenatiidiga (12). Ravim on praegu

LP KOLLEEG

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituspunkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

KÜSIMUSED

1. Eksenatiid vähendab peamiselt paastuglükoosi taset.
 - a) Õige,
 - b) väär.
2. Eksenatiid langetab glükohemoglobiini taset keskmiselt
 - a) 0,5%;
 - b) 1%;
 - c) 1,5%;
 - d) 2%.

registreerimisfaasis ja jõuab lähiajal loode-tavasti kasutusse.

EKSENATIID LAR

Tegemist on veel uuringute faasis oleva eksenatiidi pikatoimelise vormiga, mis võimaldab ravimit süstida 1 kord nädalas. 30 nädala pikkuses uuringus on näidatud, et võrreldes eksenatiidiga vähendab LAR-vorm enam glükohemoglobiini taset (1,9% vs 1,5%) (9).

TÄHTSAD FAKTID EKSENATIIDI KOHTA

- Peamiseks kõrvaltoimeks on iivelduse sagedasus.
- Vastunäidustused on neerupuudulikkus, raske seedetraktihaigus.
- Raviga kaasneb tavaliselt mõõdukas kaalulangus.

HUVIDE DEKLARATSIOON

Loengutasud: MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier; reisisoetused: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly, MSD; konsultatsioonid: Eli Lilly.

vallo.volke@ut.ee

Vastuste esitamise tähtaeg on 31. juuli 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõendkoolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil eestiarst@eestiarst.ee.

3. Eksenatiid lisatuna SU ja metformiini kombinatsioonile on hüperglükeemia ravis
 - a) vähem efektiivne kui glargiininsuliini lisamine;
 - b) niisama efektiivne kui glargiininsuliini lisamine;
 - c) efektiivsem kui glargiininsuliini lisamine.
4. Eksenatiid on väljendunud ülekaalu korral (KMI > 40) diabeedi valikravimiks.
 - a) Õige,
 - b) väär.

5. Eksenatiid vähendab kehakaalu
 - a) 1 aasta jooksul ligikaudu 2 kg, seejärel kaalulangus peatub;
 - b) 1 aasta jooksul 5 kg, kaalulangus jätkub samas tempos ka edaspidi;
 - c) eksenatiid vähendab kehakaalu vaid võrreldes insuliinraviga, platseeboga võrreldes kehakaalu langust ei ole;
 - d) eksenatiid vähendab kehakaalu 1 aasta jooksul ca 2 kg võrra, mõõdukas kaalulangus jätkub ka pikema ravi korral.
6. Eksenatiidravi peamiseks kõrvaltoimeks on
 - a) kõhulahtisus,
 - b) kõhukinnisus,
 - c) iiveldus,
 - d) oksendamise.
7. Kui arvesse võtta ravimi efektiivsust ja võimalikke kõrvaltoimeid, on GLP-1 mimeetikud diabeedi ravis paremad kui DPP-4 inhibiitorid.
 - a) Õige,
 - b) väär,
 - c) aeg näitab.

KIRJANDUS

1. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541–9.
2. Pinelli NR, Cha R, Brown MB, et al. Addition of thiazolidinedione or exenatide to oral agents in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008;42:1541–51.
3. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559–69.
4. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259–67.
5. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194–206.
6. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. 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;24:275–86.
7. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–1705.
8. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals. Exenatide (marketed as Byetta®). August 18, 2008. <http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>
9. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240–50.
10. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008;87(7-8): Lisa1.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
12. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373(9662):473–81.

SUMMARY

Drugs of type 2 diabetes V: GLP-1 agonists

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists are a novel class of incretin based drugs. Currently, only exenatide is approved for the treatment of type 2 diabetes, but other molecules are also in the late phase of development. Exenatide, injected twice daily, increases insulin release and suppresses glucagon secretion in a glucose-dependent manner. Moreover, exenatide slows gastric motility and decreases food intake. Treatment with exenatide reduces HbA1c level by 1% with low risk of hypoglycaemia. It has been

shown to be non-inferior to insulin glargine added to oral combination therapy. The clear advantage of exenatide is progressive modest weight loss during the treatment period. Gastrointestinal side-effects are very common, with up to 50% of patients experiencing nausea, vomiting or diarrhoea at the beginning of therapy. As long as long-term safety data are not available, exenatide should be considered adjunctive therapy in selected patients with a weight problem, or when avoiding hypoglycaemia is a major issue.