

Nowe leki złożone zawierające semaglutyd w leczeniu otyłości

New combination drugs containing semaglutide for the treatment of obesity

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}, mgr Joanna Grzyb²

¹emerytowany prof. Université du Québec á Montréal, Québec (Kanada)

²Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202412.02 © P

DOI: 10.57591/Lek.202412.02

Abstract

GLP-1 receptor agonists are now approved and recommended for the treatment of obesity. In the pharmacotherapy of obesity, the focus has been on analogues of intestinal peptide hormones and their combinations. Attention has also been directed toward the pancreatic hormone amylin and its synthetic analogues with prolonged action. The GLP-1R agonist semaglutide has been shown to synergistically reduce body weight when combined with pramlintide (approved in 2009 in the EU) and cagrilintide (CagriSema, currently undergoing phase III clinical trials). The clinical development of cagrilintide clearly highlights the potential of amylin analogues as an effective treatment option for obesity.

Keywords: amylin, anti-obesity medications (AOMs), cagrilintide (CagriSema), glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA), pramlintide, obesity, semaglutide, type-2 diabetes (T2D).

Streszczenie

Agoniści receptora GLP-1 aktualnie są zarejestrowani i zaleceni jako leki przeciw otyłości. W farmakoterapii otyłości skupiono się na analogach peptydowych hormonów jelitowych i ich kombinacjach. Zwrócono również uwagę na trzustkowy hormon amylinę i jego syntetyczne analogi o przedłużonym czasie działania. Wykazano, że agonista receptora GLP-1, semaglutyd, działa synergicznie na masę ciała w połączeniu z pramlintydem/pramlintide (zarejestrowanym w UE w 2009 r.) i kagrylitydem/cagrilintide (CagriSema, obecnie w trakcie III fazy badań klinicznych). Rozwój kliniczny kagrylitydu/cagrilintide wyraźnie wskazuje na potencjał analogów amyliny jako skutecznego leczenia otyłości.

Słowa kluczowe: amylina, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA), cukrzyca typu 2 (T2D), kagrylityd/cagrilintide, otyłość, pramlintyd/pramlintide, semaglutyd.

Skróty

AOMs – leki przeciwotyłościowe (*anti-obesity medications*); AMI – ostry zawał mięśnia sercowego (*acute myocardial infarction*); GIP – glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (*glucose-dependent insulinotropic polipeptide*); GIPR – receptor peptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (*glucose-dependent insulinotropic peptide receptor*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (*glucagon-like peptide-1*); GLP-1Ras – agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*); GR – receptor glukagonu (*glucagon receptor*); HbA1c – hemoglobina glikowana (*glycated haemoglobin*); IAPP – polipeptyd amyloidu wysepek trzustkowych/amylina (*islet amyloid polypeptide/amyline*); T2D – cukrzyca typu 2 (*type 2 diabetes*); RR – współczynnik ryzyka (*risk ratio*); SGLT2 – kotransporter sodu i glukozy 2 (*sodium glucose co-transporter 2*); SGLT2i – inhibitory SGLT2 (*SGLT2 inhibitors*).

Wprowadzenie

Znaczący przełom w farmakoterapii otyłości uzyskano dzięki opracowaniu semaglutytu, stabilnego analogu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1: *glucagon-like peptide-1*). W badaniach klinicznych wykazano, że podawanie tego leku raz w tygodniu w półrocznym przedziale czasowym powodowało redukcję nawet do 20% masy ciała u 1/3 uczestników badań z nadwagą lub otyłością. Globalny popyt na semaglutyd gwałtownie wzrósł, osiągając wartość sprzedaży prawie 14 mld dolarów w samym tylko 2023 r. [1]. Równolegle w tej nowej erze farmakoterapii otyłości skupiono się na analogach hormonów jelitowych i ich kombinacjach. **Tirzepatyd/tirzepatide** (Mounjaro, Eli Lilly)* jest syntetycznym agonistą dwóch jelitowych hormonów peptydowych: GLP-1 i glukozozależnego insulinotropowego polipeptydu (GIP: *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Naśladuje działanie tych naturalnych hormonów odgrywających istotną rolę w regulacji poziomu cukru we krwi, apetytu i wrażliwości na insulinę. **Retatrutyd/retatrutide** (Eli Lilly) jest lekiem potrójnej kombinacji: agonistów GLP-1R, GIPR i receptora glukagonu (GR: *glucagon receptor*). Lek w III fazie badań klinicznych oczekujące na rejestrację wymieniono w aneksie.

W kontekście nowej generacji metod leczenia otyłości badane są również możliwości stosowania semaglutytu (GLP-1) z analogami hormonów trzustkowych takich jak glukagon i amyлина. Hormony te mają działanie uzupełniające i/lub potencjał synergistyczny, zwiększające korzyści związane z utratą wagi. Uzyskano również przekonujące dane wskazujące na ich działanie kardioprotekcyjne [2]. Opracowano syntetyczne analogi trzustkowego hormonu amyliny o przedłużonym czasie działania [3]. Agoniści GLP-1RA i inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2; gliflozyny) to dwie nowe klasy leków, w różnych formułach lub dawkach, które przeznaczone są do leczenia cukrzycy typu 2 (T2D: *type 2 diabetes*). Połączenie SGLT2i i GLP-1RA wiąże się ze zmniejszoną częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą i ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI: *acute myocardial infarction*); w badaniach klinicznych RCT notowano znaczącą redukcję masy ciała pacjentów [3]. Krótko działające GLP-1RA (eksenatyd i liksysenatyd) utrzymują efekt opróżniania żołądka podczas długotrwałego leczenia, przy niższym wpływie na stężenie glukozy. Długo działające GLP-1RA (np. liraglutyd i dulaglutyd) mają bardziej zaznaczony wpływ na stężenie glukozy (nocne i na czczo) oraz na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Wykazano w metaanalizie 76 kwalifikujących się badań klinicznych obejmujących 15 leków GLP-1RA i 39 246 uczestników badań, że wszystkie 15 leków GLP-1RA skutecznie obniżyło stężenie hemoglobiny glikowanej i stężenie glukozy na czczo w osoczu [4].

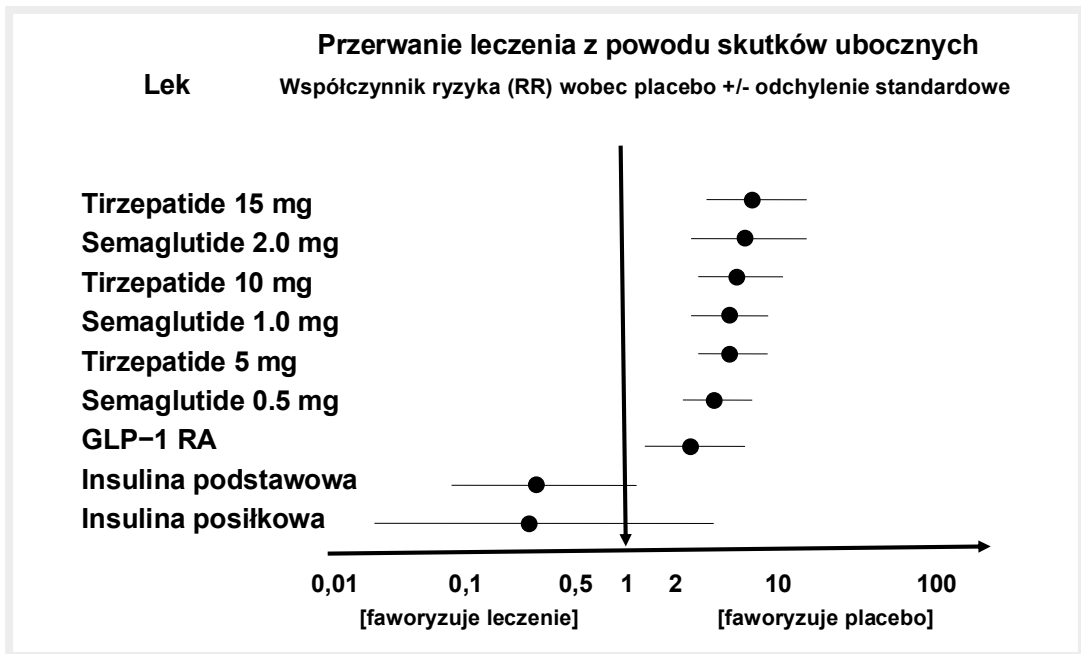
Leki złożone w leczeniu otyłości

Leki złożone/kombinacje leków przeciwotyłościowych (AOMs) wydają się być skuteczniejsze niż sam semaglutyd w promowaniu utraty wagi, przy czym liczba odstawień leku z powodu skutków ubocznych wydaje się być proporcjonalna do intensywności terapii (dawek) i/lub skuteczności działania tych wieloskładnikowych leków (rys. 1).

Amylina

Trzustkowy hormon amyлина (*amylin*), znana również jako amyloidowy polipeptyd wysp trzustkowych (IAPP: *islet amyloid polypeptide*), produkowana jest przez komórki beta trzustki. Hormon ten został odkryty w 1987 r. Składa się z 37 aminokwasów, należy do hormonów wydzielanych w odpowiedzi na spożywanie pokarmów i jest współwydzielany z insuliną. Amylina jest magazynowana w tych samych granulach wy-

* Opisany w „Leku w Polsce” 2024;24(393):25-31.



Rysunek 1. Odstawienie wybranych leków przeciwotyłościowych (AOMs) z powodu skutków ubocznych mierzone współczynnikiem ryzyka (RR) [5]

dzielniczych co insulina w komórkach beta trzustki i uwalniana razem z insuliną w odpowiedzi na glukozę, kwasy tłuszczowe i inkretyny, takie jak GLP-1. W badaniach farmakokinetycznych na szczurach wykazano, że amylna ma krótki, ok. 13-minutowy okres półtrwania w osoczu [1].

Długotrwałe podawanie trwałych analogów amyliny i glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1: *glucagon-like peptide-1*) potencjalnie może obniżyć masę ciała. Oprócz wywoływania uczucia sytości amylna może również oddziaływać z leptyną, sygnałem otyłości. Ogólnie amylna obniża łaknienie, jest fizjologicznym regulatorem ilości spożywanego pokarmu. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że już kilka minut po jej podaniu notuje się redukcję ilości spożywanego pokarmu [6]. Prowadzone są badania kliniczne efektów syntetycznych pochodnych amyliny w połączeniu z innymi czynnikami (np. analogami leptyny) w celu farmakologicznej redukcji masy ciała i zwalczania otyłości. Amylna znacząco wzmacnia sygnalizację leptyny, powodując efekt typowo uzyskiwany

przez ograniczenie kaloryczne u osób odchudzających się za pomocą diety restrykcyjnej. Uznaje się, że amylna może być skuteczna w kontroli glikemii poprzez spowalnianie opróżniania żołądka i promowanie sytości, zapobiegając skokom stężenia glukozy we krwi po posiłku.

Rola amyliny w regulacji bilansu energetycznego nie tylko została ustalona, ale doprowadziła również do opracowania kilku wysoce skutecznych związków do leczenia otyłości. Niektóre z nich są obecnie w fazie rozwoju klinicznego, w tym stabilny lipidowany analog amyliny, kagrylityd/cagrilintide. Ponadto, dzięki swojej zdolności do ograniczania wchłaniania glukozy poprzez spowalnianie opróżniania żołądka, analog amyliny pramlintyd/pramlintide jest zatwierdzoną metodą leczenia w połączeniu z insuliną zarówno w przypadku cukrzycy typu 1, jak i typu 2.

Pramlintyd

Analog amyliny jest stosowany klinicznie w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2. Lek ten został

zatwierdzony przez FDA w 2005 r., w Unii Europejskiej w 2009 r. do leczenia cukrzycy typu 1 i typu 2. U pacjentów otrzymujących 120 µg leku (dwa razy dziennie) w 52-tygodniowych kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT: *randomized controlled trials*) pramlintyd, stosowany jako dodatek do insulinoterapii, doprowadził do trwałego obniżenia poziomu glikowanej hemoglobiny HbA1c o 0,68% w 26. tygodniu i o 0,62% w 52. tygodniu w porównaniu z placebo. Wykazano również średnią utratę masy ciała o 1,4 kg w przypadku pramlintydu w porównaniu do wzrostu masy ciała o 0,7 kg w przypadku placebo [7].

Kagrylinydy

Długo działający analog amyliny kagrylinydy został opracowany przez duńską firmę farmaceutyczną Novo Nordisk. Jest badany głównie w zakresie leczenia otyłości i kontroli masy ciała, zazwyczaj w połączeniu z agonistą receptora GLP-1 semaglutydem (sprzedawanym odpowiednio jako Wegovy i Ozempic do kontroli masy ciała i cukrzycy). Kagrylinydy to długo działający agonista receptora amylinowego, którego okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) u ludzi wynosi ok. 8 dni (180 godz.), co pozwala na jednorazowe podawanie leku w tygodniu. Badania kliniczne kagrylinydy dotyczące otyłości weszły w znaczącą fazę ok. 2020 r.

Badania połączenia kagrylinydy z semaglutydem

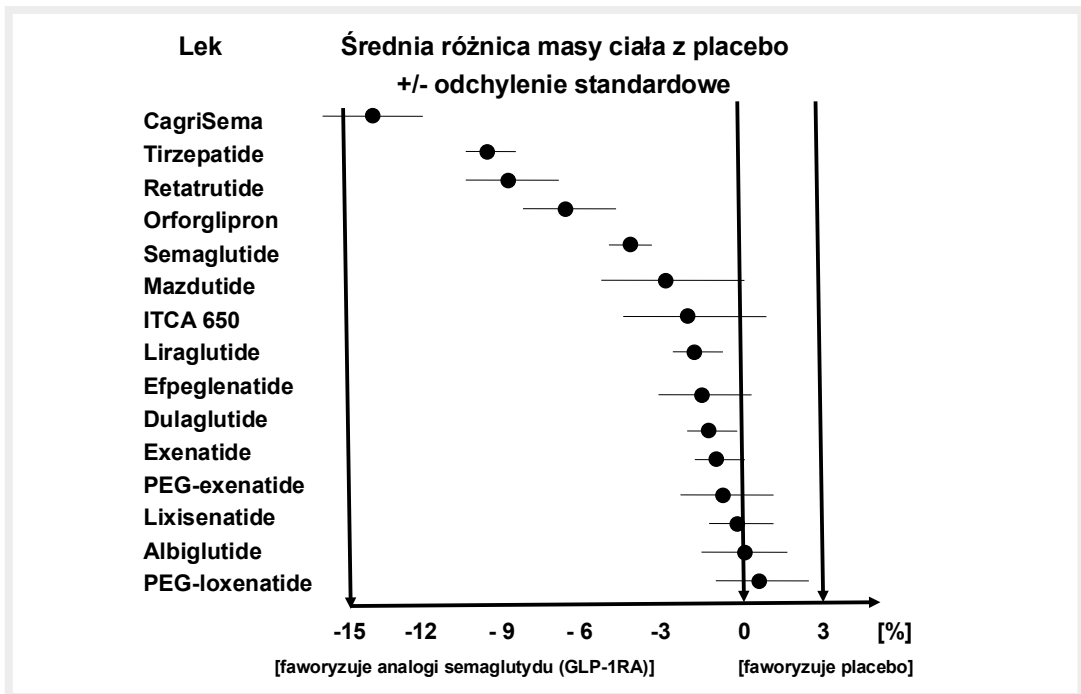
Łączone stosowanie kagrylinydy z semaglutydem (CagriSema, Novo Nordisk) wykazało zwiększone efekty odchudzania w badaniach klinicznych, ponieważ zarówno amyлина, jak i GLP-1 działają na sytość i kontrolę apetytu poprzez różne mechanizmy. CagriSema odnosi się do jednoczesnego podawania kagrylinydy, długo działającego analogu amyliny o okresie półtrwania 168–192 godz., który zmniejsza spożycie pokarmu i masę ciała w sposób zależny od dawki, oraz semaglutydu, GLP-1 RA o okresie półtrwania 145–165 godz. Badania kliniczne fazy II dla CagriSema za-

kończono w 2022 r., a programy rozwoju fazy III w 2023 r. Badania III fazy są skoncentrowane na osobach z nadwagą i otyłością [8].

W badaniach REDEFINE 1 bierze udział 3400 osób z nadwagą lub otyłością (BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z chorobami współistniejącymi) ze Stanów Zjednoczonych lub Europy, którzy będą otrzymywać raz w tygodniu podskórnie CagriSema 2,4 mg/2,4 mg (kagrylinydy 2,4 mg, semaglutyd 2,4 mg) lub sam kagrylinydy 2,4 mg albo semaglutyd 2,4 mg *vs.* placebo przez 68 tygodni. Oczekuje się, że badanie zakończy się w październiku 2026 r. Obecnie trwają też dwa podobne badania (CagriSema 2,4 mg/2,4 mg *vs.* placebo/semaglutyd 2,4 mg u dorosłych z nadwagą lub otyłością w populacji azjatyckiej; zakończenie badań oczekiwane jest w 2025 r. [9].

Lek CagriSema wykazuje znaczący potencjał leczenia otyłości (rys. 2).

Z porównania efektów CagriSema wobec pojedynczych składników kagrylinydy lub semaglutydu okazało się, że średnia zmiana hemoglobiny glikowanej HbA1c od wartości początkowej do 32. tygodnia podawania leków była znacząco korzystniejsza dla CagriSema (-2,2 punktu procentowego) niż dla semaglutydu (-1,8 punktu procentowego) albo kagrylinydy (-0,9 punktu procentowego). Podobnie średnia zmiana masy ciała od wartości początkowej do 32. tygodnia (CagriSema: -15,6%; semaglutyd: -5,1%; kagrylinydy: -8,1%) była większa w przypadku stosowania CagriSema w porównaniu z semaglutydem lub kagrylinydem (rys. 2) [4]. Leczenie preparatem CagriSema spowodowało obniżenie poziomu HbA1c o 2,2 punktu procentowego, co było wartością większą niż obniżenie o 0,9 punktu procentowego w przypadku stosowania wyłącznie kagrylinydy ($p < 0,0001$), ale nie różniło się istotnie od obniżenia o 1,8 punktu procentowego w przypadku stosowania wyłącznie semaglutydu. Jednakże stosowanie leku CagriSema powodowało większą poprawę w innych parametrach glikemii, takich jak stężenie glukozy na czczo (-3,3 mmol/l) w porównaniu z kagrylinydem (-1,7 mmol/l) [8].



Rysunek 2. Porównanie średnich wartości utraty masy ciała w farmakoterapii wybranych leków przeciwotyłościoowych (AOMs) w odniesieniu do placebo [4]

Badania efektów stosowania kagrylinydu wskazują na brak zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej. Większość działań niepożądanych (łagodnych do umiarkowanych) związanych z lekiem CagriSema dotyczy głównie składnika GPL-1 i ma charakter żołądkowo-jelitowy, ze względu na mechanizmy działania semaglutylidu (agonisty receptora GLP-1) i kagrylinydu. Należą do nich: nudności (najczęściej), wymioty, biegunka, zaparcia, dyskomfort w jamie brzusznej lub wzdęcia, utrata apetytu, niestrawność, zmęczenie. Te skutki uboczne są zazwyczaj zależne od dawki i mają tendencję do występowania częściej na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. Są one na ogół łagodne do umiarkowanych i często ustępują po kilku tygodniach, gdy organizm przystosuje się do leku.

Poważne, rzadkie skutki uboczne obejmują stan zapalny trzustki związany z działaniem niepożądanym agonistów receptora GLP-1, takich jak semaglutylid, i mogą wymagać przerwania le-

czenia w przypadku rozpoznania. Może wystąpić opóźnione opróżnianie żołądka zaostrzone przez stosowanie leków GLP-1, prowadząc do takich objawów jak nudności i wymioty. Zgłaszano problemy z nerkami, w tym ostre uszkodzenie nerek, szczególnie u osób z wcześniej istniejącymi schorzeniami nerek. Zazwyczaj jest to związane z odwodnieniem spowodowanym działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak wymioty lub biegunka. Wystąpienie hipoglikemii jest mniej powszechne, może pojawić się szczególnie u pacjentów przyjmujących również inne leki wpływające na insulinę. Rzadko mogą pojawić się poważne reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, warg lub gardła oraz trudności w oddychaniu, wymagające natychmiastowej interwencji lekarskiej. Istnieje ostrzeżenie oparte na badaniach na zwierzętach łączących agonistów receptora GLP-1 ze zwiększonym ryzykiem guzów komórek C tarczycy. Jednak nie zostało to ostatecznie udowodnio-

ne u ludzi, a ryzyko pozostaje niepotwierdzone w dużych badaniach klinicznych.

Ogólnie skutki uboczne leku CagriSema są umiarkowanie nasilone, zwłaszcza jeśli chodzi o dyskomfort żołądkowo-jelitowy. Chociaż te skutki mogą być poważniejsze niż w przypadku niektórych innych leków odchudzających w pierwszych tygodniach leczenia, z czasem działania niepożądane są mniejsze.

Podsumowanie

Rozwój kliniczny kagrylentydu wyraźnie wskazuje na potencjał analogów amyliny jako skutecznego leczenia otyłości. Stosowanie leku CagriSema wiąże się z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia pewnych niepożądanych skutków ubocznych, niemniej jednak lek jest stosunkowo bezpieczniejszy w porównaniu ze starszymi lekami odchudzającymi i z ich poważniejszymi długoterminowymi zagrożeniami dla zdrowia. Profil

skutków ubocznych leku CagriSema jest uważany za możliwy do opanowania dla większości pacjentów, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego znaczące korzyści w utracie wagi i ogólnej poprawie stanu zdrowia. Zgodnie z aktualnymi badaniami lek CagriSema jest wysoce skuteczny w promowaniu utraty masy ciała. W badaniach klinicznych wykazano znaczną redukcję wagi (zwykle o 15–20%). To sprawia, że jest to jedna z najskuteczniejszych metod leczenia otyłości. Rozwój kliniczny kagrylentydu wyraźnie wskazuje na potencjał analogów amyliny jako skutecznego leczenia otyłości.

Nadesłano: 20-11-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

1. Hankir MK, Le Foll C. Central nervous system pathways targeted by amylin in the regulation of food intake. *Biochimie*. 2024 Oct 18;S0300-9084(24)00238-4. doi: 10.1016/j.biochi.2024.10.012.
2. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2024 Feb 1. doi:10.1038/s41366-024-01473-y.
3. Marfella R, Praticchizzo F, Sardu C, et al. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular

ANEKS: leki przeciwotyłościowe (AOMs) oczekujące na rejestrację, na etapie III fazy badań klinicznych [9]

Nazwa	Charakterystyka
Retatrutide (Eli Lilly)	potrójny agonista glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1RA), receptora peptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIPR) i receptora glukagonu (GR), $t_{1/2} = 144$ godz.
CagriSema (Novo Nordisk)	dwa składniki: aktywności glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1RA) i peptydowego hormonu trzustkowego amyliny (kagrylentyd/cagrilintide), $t_{1/2} = 180$ godz.
Mazdutide (Maya Biosciences)	dwa składniki: aktywności glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1RA) i receptora glukagonu (GR), $t_{1/2} = 150 - 403$ godz.
Survodutide (Amgen)	dwa składniki: aktywności glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1RA) i receptora glukagonu (GR), $t_{1/2} = 100$ godz.
Orforglipron (Oramed Pharmaceuticals)	niepeptydowy częściowy agonista glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1 RA), $t_{1/2} = 28 - 49$ godz.
Ecnoglutide (Eli Lilly)	syntetyczny analog glukagonopodobnego receptora peptydu-1/semaglutylu (GLP-1)
TG103 (Therapeutics Inc.)	połączony glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) z fragmentem Fc przeciwciała, o przedłużonym czasie trwania
Dapagliflozin (Astra Zeneca)	inhibitor współtransportera sodu i glukozy 2 (SGLT-2) zarejestrowany do leczenia cukrzycy, w III fazie badań klinicznych, $t_{1/2} = 12$ godz.

- events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Jan 6;23(1):10. doi: 10.1186/s12933-023-02118-6.
4. Yao H, Zhang A, Li D, *et al.* Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024 Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410.
 5. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, *et al.* Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2024 Jul;67(7):1206-1222. doi: 10.1007/s00125-024-06144-1.
 6. Lutz TA. Gut hormones such as amylin and GLP-1 in the control of eating and energy expenditure. *Int J Obes Suppl.* 2016 Dec;6(Suppl 1):S15-S21. doi: 10.1038/ijosup.2016.4.
 7. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, *et al.* Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):784-90. doi: 10.2337/diacare.26.3.784.
 8. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, *et al.* Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023 Aug 26;402(10403):720-730. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7.
 9. Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, *et al.* Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. *Pharmacol Rev.* 2024 Sep 20:PHARMREV-AR-2023-001045. doi: 10.1124/pharmrev.123.001045.