

Suukaudne semaglutiid

Eestis on jõudnud soodusravimite nimekirja uus diabeediravim – suukaudne semaglutiid (Rybelsus®, Novo Nordisk).

TOIME

Tegemist on 31-aminohappelise peptiidiga, mis on sarnaselt teiste pikatoimeliste GLP-1 retseptori agonistidega resistentne inaktiveeriva ensüümi (dipeptidülpeptidaas-4, DPP-4) suhtes. Peptiidjärjestuselt on suukaudne semaglutiid samane süstitava semaglutiidiga. Suukaudses ravimis on semaglutiid ühendatud imendumist soodustava ühendiga SNAC (*sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*). Lisaks imendumise soodustamisele suurendab SNAC ravimi lahustuvust ning kaitseb pepsiini ja maohappe lagundava toime eest, tõstes lokaalselt mao pH-d (1, 2). Vaatamata abiainele on biosaadavus endiselt madal (0,4–1%) ja kasutada tuleb suuri semaglutiiidi annuseid. Ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1 tunni möödudes. Semaglutiiidi poolväärtusaeg on 1 nädal (2, 3).

NÄIDUSTUSED

Ravim on registreeritud 2. tüüpi diabeedi raviks järgmistel näidustustel: 1) monoteraapiana, kui metformiin on vastunäidustatud või patsient ei talu seda; ja 2) kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. Suukaudse semaglutiiidi väljakirjutamisel on soodustingimused samad kui süstitavatel GLP-1 retseptori agonistidel (4).

KUIDAS RAVIMIT VÕTTA?

Ravim imendub maost. Parema imendumise saavutamiseks võetakse seda tühja kõhuga, kasutades võimalikult väikest vedelikukogust (< 120 ml ehk kuni pool klaasi). Ravim tuleb neelata tervena. Pärast ravimi võtmist ei

tohi 30 minuti jooksul süüa ega teisi ravimeid võtta. Optimaalne aeg hommikusöögiks on 30–60 minutit pärast semaglutiiidi võtmist ehk pärast ravimi imendumist ja enne maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamist (5).

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et selliste sageli kasutatavate ravimitega nagu metformiin, omeprasool, rosuvastatiin, furosemiid, lisinopriil, varfariin, digoksiin ja suukaudsed kontratseptiivid suukaudsel semaglutiidil kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole ning annused kohandamist ei vaja (6–9).

L-türoksiini ja suukaudse semaglutiiidi koos manustamist vaadelnud uuringus suurenes L-türoksiini omastamine 33% võrra. Seetõttu tuleks L-türoksiini kasutatavatele patsientidele kilpnäärmeanalüüse suukaudse semaglutiidiga alustamise järel sagedamini määrata (10). Kui jätkata L-türoksiini hommikuse manustamisega, tuleb arvestada, et semaglutiiidi võtmisest peab olema möödunud vähemalt 30 minutit ja hommikusööki tohib süüa alles 30 minutit pärast L-türoksiini võtmist. Alternatiivse variandina võib L-türoksiini manustamise aja viia õhtuks ja võtta L-türoksiini enne magaminekut vähemalt 3 tundi pärast viimast söögikorda (5).

ANNUSTAMINE

Suukaudse semaglutiiidi algannus 2. tüüpi diabeedi raviks on 3 mg üks kord ööpäevas ühe kuu jooksul. Seejärel tuleks annust suurendada 7 mg-ni kord ööpäevas. Ühe kuu möödudes võib diabeedi ohje edasiseks parandamiseks suurendada annust 14 mg-ni kord ööpäevas – see on ravimi maksimaalne soovitatav annus (3).

EFEKTIIVSUS

Suukaudset semaglutiiidi on uuritud PIONEER-uuringute programmi

raames 2. tüüpi diabeediga patsientidel diabeedi erineva kestuse (3,5–15 aastat) ja ravi korral. Uuringus PIONEER 1 uuriti suukaudse semaglutiiidi efektiivsust monoteraapiana. Võrreldes platseeboga saavutati oluline HbA1c sisalduse vähenemine kõigi kolme (3 mg, 7 mg, 14 mg) semaglutiiidi annusega vastavalt 0,6%, 0,9% ja 1,1%. Statistiliselt oluline kaalulangus (–2,3 kg, $p < 0,001$) saavutati vaid semaglutiiidi suurima (14 mg) annusega (11).

Uuringus PIONEER 4 võrreldi omavahel suukaudset semaglutiiidi, üks kord päevas süstitavat GLP-1 retseptori agonisti liraglutiiidi (Victoza®) ja platseebot. Kõigi uuritava raviskeemis oli juba metformiin ning osal patsientidel ka SGLT-2 inhibiitor. Nii suukaudne semaglutiid kui ka liraglutiid tiitriti maksimaalse lubatud (suukaudne semaglutiid 14 mg päevas, liraglutiid 1,8 mg päevas) või maksimaalse talutava annuseni. Uuring näitas, et suukaudne semaglutiid on glükoosisisalduse vähendamisel efektiivsusest sarnane liraglutiiidi maksimumannusega (1,8 mg), vähendades HbA1c sisaldust vastavalt 1,2% ja 1,1% (12). Ka 27 juhuslikustatud kontrolluuringut hõlmanud võrgustiku metaanalüüsi andmetel on suukaudse semaglutiiidi 14 mg annus veresuhkru alandamisel efektiivsusest sarnane enamiku süstitavate pikatoimeliste GLP-1 retseptori agonistidega (13).

Kaalulangetamise osas on suukaudse semaglutiiidi toime liraglutiidist tugevam. Otseses võrdlusuuringus vähenes suukaudse semaglutiiidi kasutajate kehakaal võrreldes liraglutiidiga keskmiselt 1,2 kg rohkem (12). Eelmainitud võrgustiku metaanalüüsi alusel on suukaudne semaglutiid (14 mg) kehakaalu langetamises tõhusam ka enamikust teistest süstitavatest GLP-1 retseptori agonistidest, välja

arvatud süstitav semagltutiid nii 0,5 kui ka 1 mg annuse korral (13).

Ravimit on võrreldud ka SGLT-2 inhibiitori (empagliflosiini) ja DPP-4 inhibiitoriga (sitagliptiini). Suukaudne semagltutiid oli mõlemast efektiivsem. Võrreldes empagliflosiiniga (25 mg) vähendab semagltutiidi 14 mg annus glükohemoglobiini sisaldust täiendavalt 0,4% (14). Võrreldes sitagliptiiniga (100 mg) annab suukaudne semagltutiid (14 mg) täiendavalt 0,5% glükohemoglobiini sisalduse vähenemise (15). PIONEER 7 uuringus võrreldi sitagliptiini ja suukaudse semagltutiidi paindlikku manustamist (3, 7 või 14 mg sõltuvalt glükeemilisest kontrollist ja taluvusest). Uuringu esmase tulemusnäitaja (HbA1c < 7%) saavutas 63% semagltutiidirühma patsientidest ja 28% sitagliptiini saanud patsientidest (16).

Uuringus PIONEER 8 võrreldi insuliinravi (basaalinsuliini ja/või lühitoimelist insuliini) saavatel pika diabeedikestusega (keskmiselt 15 aastat) patsientidel suukaudse semagltutiidi erinevaid annuseid (3 mg, 7 mg ja 14 mg) platseboga. Uuringust ilmnes, et ka insuliinraviga olevatel patsientidel andis suukaudse semagltutiidi (3 mg, 7 mg, 14 mg) kasutamine võrreldes platseboga olulise annusest sõltuva HbA1c sisalduse vähenemise (vastavalt 0,5%, 0,9% ja 1,2%) (17).

KARDIOVASKULAARNE KASU

Suukaudse semagltutiidiga korraldatud südame-veresoonkonna ohutusuuringus oli semagltutiidi rühmas kardiovaskulaarseid sündmusi nominaalselt 21% võrra vähem, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline ja esmase tulemusnäitaja osas kinnitas uuring kardiovaskulaarset ohutust. Statistiliselt oluliselt vähenes südame-veresoonkonnahaigusest põhjustatud surmade arv ja üldsuresus, kuid neid juhte oli uuringu käigus väga vähe (18).

OHUTUS JA KÕRVALTOIMED

Kõrvaltoimed ja ohutuse hinnang on kõigil GLP-1 retseptori agonistidel

sarnased. Peamisteks kõrvaltoimeteks on iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhukinnisus (3). Suukaudne semagltutiid põhjustab ravi alguses pisut enam mao-seede-trakti kõrvaltoimeid kui liragltutiid (12). Ravimit ei tohi kasutada raseduse ega imetamise ajal. Pankreatiidi korral tuleb ravi semagltutiidiga lõpetada (3). Maksa- või neerupuudulikkus semagltutiidi farmakokiineetikat ei mõjuta (19, 20).

KOHT RAVISKEEMIS

GLP-1 retseptori agonistide kasutamise peavooluks on saanud kord nädalas süstitavad ülipika toimega molekulid (semagltutiid, dulagltutiid, eksenatiid-LAR). Kuna ravimirühmal on hulk positiivseid omadusi (ei tekita hüpoglükeemiat, kaasneb kaalulangus) ning soodne toime südame-veresoonkonnahaigustele ja suremusele, on näha nende nihkumist raviskeemis aina varasemaks (21). Suukaudse ravimi lisandumine täiendab neid ravivõimalusi ja võimaldab GLP-1 retseptori agonisti lisada raviskeemi ka neile patsientidele, kes süsteravist keelduvad. Praegu on patsientide eelistusi veel raske hinnata. Siiski võib prognoosida, et populaarsemaks valikuks jääb veel pikaks ajaks süsteravi. Suures plaanis jääb otsus lisada ravisse GLP-1 agonist samaks, nagu praegu on välja kujunenud.

KIRJANDUS

1. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med* 2018;10.
2. Clements JN, Isaacs D, Hartman RE, Gambill K. Pharmacokinetics and clinical implications of oral semaglutide for type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:153–63.
3. Rybelsus. I lisa. Ravimi omaduste kokkuvõte.
4. Kõrgema soodusmääraga toimeained haiguste loetelu alusel [Internet]. Eesti Haigekassa. Available from: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/kõrgema_soodusmääraga_toimeained_2021.xls.
5. Kane MP. Management of type 2 diabetes with oral semaglutide : Practical guidance for pharmacists. 2020;XX:1–12.
6. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:869–77.
7. Bækdal TA, Albayaty M, Manigandan E, Anderson TW, Skibsted S. A trial to investigate the effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of furosemide and rosuvastatin in healthy subjects. *Diabetologia* 2018;61:S346–7.

- Esimene suukaudne GLP-1 retseptori agonist
- Efektiivsusest sarnane liragltutiidi (Victoza®) 1,8 mg annusega
- Kardiovaskulaarse ohutuse uuringus ohutu, kuid ilma kindla positiivse toimetega
- Võimaldab GLP-1 retseptori agonistiga ravi patsientidel, kes ei soovi süsteravi
- Täpne koht raviskeemis ja patsientide eelistused ei ole veel selged

8. Bækdal TA, Borregaard J, Hansen CW, Thomsen M, Anderson TW. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:1193–203.
9. Jordy AB, Breitschaft A, Christiansen E, et al. Oral semaglutide does not affect the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *Diabetologia* 2018;61(Suppl 1):713.
10. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen M-L, Jensen S, Bækdal T. SAT-140 a drug-drug interaction trial of oral semaglutide with levothyroxine and multiple coadministered tablets. *J Endocrinol [Internet]* 2019;3(Supplement_1).
11. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1724–32.
12. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39–50.
13. Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally Administered semaglutide versus GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes previously receiving 1–2 oral antidiabetics: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10:2183–99.
14. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272–81.
15. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1466–80.
16. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:528–39.
17. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2262–71.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–51.
19. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1314–23.
20. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1571–80.
21. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. 2021. p. S21–226.

Vallo Volke, Ingrid Reppo –
TÜ Kliinikumi sisekliinik