

Uus kaalu langetav kombinatsiooniravim CagriSema

Eeva Liisa Linnamägi – kliinilise farmakoloogia kõrvalerialaga sisehaiguste eriala arst-resident

Diabeediravim glükagoonilaadne peptiid-1 retseptori agonist (GLP1-RA) semaglutiid annuses 2,4 mg üks kord nädalas on hea tõendus põhise ja efektiivsusega kaalu langetav ja südame-veresoonkonnahaiguste riski vähendav ravim (1). Semaglutiid suurendab insuliini tootmist ja vähendab glükagooni sekretsiooni, aeglustab mao tühjenemist ja langetab söögiisu. Diabeediravim kagrilintiid on pikatoimeline pankrease hormooni amüliini analoog. Amüliin vabaneb insuliiniga kõhunäärme beetarakkudest ning lisaks glükeemilisele toimele soodustab täiskõhutunde teket (2). Seniste uuringutulemuste kohaselt on kagrilintiid monoteeraapiana efektiivne kaalu langetav ravim (3). Semaglutiidi ja kagrilintiidi baasil arendati kombinatsiooniravim CagriSema rasvumise ja diabeedi raviks.

Redefine 1 uuringuprogrammis selgitati uue kombinatsiooniravimi CagriSema kaalu langetava toime tõhusust. Ravimi üks annus sisaldab 2,4 mg semaglutiidi ja 2,4 mg kagrilintiidi ühes süstlis. Redefine 1 on 68 nädalat kestnud platseeboga kontrollitud topeltpime juhuslikustatud IIIa faasi kliiniline uuring. Selles osales 3417 täiskasvanut, kellel ei olnud 1. ega 2. tüüpi diabeeti ning kelle kehamassiindeks (KMI) oli 30 kg/m² või enam või KMI oli vähemalt 27 kg/m² ja kellel kaasnes vähemalt üks rasvumisega seotud tüsistus, näiteks hüpertoonia-tõbi, düslipideemia, obstruktiivne uneapnoe või krooniline südame-veresoonkonnahaigus (1, 4).

Uuritavad juhuslikustati kord nädalas manustatud ravimi järgi nelja rühma: CagriSema (2108 uuri-

tavat), semaglutiid (302 uuritavat), kagrilintiid (302 uuritavat), platseebo (705 uuritavat). CagriSema manustati ühekordse annusena üks kord nädalas kahekambrilise mõlemat ravimit sisaldava pensüstliga. Algannuseks mõlema ravimi puhul oli 0,25 mg. Mõlema ravimi annust suurendati iga nelja nädala järel kuni 16. nädalaks jõuti 2,4 mg-ni, mida seejärel manustati kokku 52 nädalat. Lisaks nõustati kõiki uuritavaid elustiili muudatuste suhtes (1).

Keskmine kaalulangus võrreldes esialgse kehakaaluga oli 68. nädalaks CagriSema kasutajatel -20,4% võrreldes platseeborühmaga, kus oli muutuseks -3,0% (arvutuslik erinevus 17,3%; 95% usaldusvahemik (uv) -18,1 kuni -16,6; p < 0,001). Uuritavad, kes said ravimit CagriSema, kaotasid võrreldes platseebot saanutega kaalus suurema tõenäosusega vähemalt 5%, 20%, 25% või 30% (p < 0,001 kõigil juhtudel). Nii järeldati, et kagrilintiidi ja semaglutiidi koosmanustamine on võrreldes platseeboga efektiivne kaalulangetamise meetod ülekaalulistel ja rasvunud täiskasvanutel (1).

Kõrvaltoimeid esines 92,3%-l CagriSemat, 89,7%-l semaglutiidi, 84,1%-l kagrilintiidi ja 82,3%-l platseebot saanutest. Seedetraktipoolseid kõrvaltoimeid, näiteks iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, -kinnisust ja -valu esines vastavalt 79,6%-l, 73,8%-l, 54,0%-l ja 39,9%-l. Iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust esines kõige sagedamini CagriSema annuse järkjärgulise suurendamise ajal. Kõhukinnisuse esinemissagedus püsis samas suurusjärgus sõltumata ravimi annuse suurusel (1).

Kõrvaltoimed olid mööduvad ning kerge kuni mööduka raskusastmega. Raskekujulisi kõrvaltoimeid esines CagriSema tarvitamisel 9,8%-l, semaglutiidi, kagrilintiidi ja platseebo rühmas vastavalt 5,0%-l, 8,9%-l ja 6,1%-l. Kõige sagedasemad raskekujulised kõrvaltoimed olid CagriSema ja semaglutiidi monoteeraapia rühmas hepatobiliaarsed ja seedetraktipoolsed. Kagrilintiidi tarvitamisel esinenud raskekujulised kõrvaltoimed olid infektsioossed või seotud lihaskonna-luustiku- ja sidekoehaigustega. Kõrvaltoimete tõttu loobus ravist kõigis ravirühmades samas suurusjärgus hulk uuritavaid: 5,9% CagriSema, 3,6% semaglutiidi-, 2,6% kagrilintiidi- ja 3,5% platseeborühmas (1).

CagriSema ülekaalulistel, rasvunudel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel

Redefine 2, IIIa faasi topeltpime-dasse platseeboga kontrollitud juhuslikustatud uurimisprogrammi kaasati 1206 osalejat, kellel oli 2. tüüpi diabeet (glükeeritud hemoglobiin (HbA1c) 7–10%) ning kelle kehamassiindeks oli vähemalt 27 kg/m². CagriSemat annustati 904-le ning platseebot 302 uuritavale. CagriSema manustati ühekordse annusena üks kord nädalas kahekambrilise mõlemat ravimit sisaldava pensüstliga. Nagu uuringus Redefine 1, manustati CagriSema algul 16 nädala vältel tõusvas annuses kuni 2,4 mg nädalas, mida jätkati 52 nädala vältel. Lisaks nõustati kõiki uuritavaid elustiilis muudatuste tegemise suhtes (3).

Arvutuslik keskmine kehakaalu muutus võrreldes algkaaluga oli 68.

nädalaks CagriSema rühmas $-13,7\%$ ja platseebot saanute hulgas $-3,4\%$ (arvutuslik erinevus $-10,4\%$; 95% uv $-11,2$ kuni $-9,5$; $p < 0,001$). Suuremal arvul uuritavatest langes CagriSema rühmas kaal vähemalt 5% , 10% , 15% või 20% (kõigil juhtudel $p < 0,001$) (3).

Lisaks parandas CagriSema kasutamine 2. tüüpi diabeedi ravitulemusi. CagriSema rühmas oli $73,5\%$ -l uuritavatest ravi lõppedes $HbA1c \leq 6,5\%$. Platseebot saanute hulgas saavutas sellise $HbA1c$ väärtuse $15,9\%$ uuritavatest. Lisaks vähenes suukaudse diabeediravi vajadus. CagriSema rühmas sai 794 uuritavat suukaudset diabeediravi (metformiin, naatriumi-glükoosi kaastransportija inhibiitor, sulfonüüluurea ja/või glitasoon). $5,8\%$ neist vajas suukaudse diabeediravi tõhustamist ja $35,3\%$ -l ravivajadus vähenes. Platseebot saavate inimeste hulgas sai suukaudset diabeediravi

269 uuritavat, neist $34,2\%$ -l ravivajadus suurenes ja $7,8\%$ -l vähenes (3).

Seedetraktipoolsed kõrvaltoimed olid enamjaolt raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Esines ka mõni üksik raskekujuline kõrvaltoime. $72,5\%$ -l CagriSema ja $34,4\%$ -l platseebot saanutest esines seedetraktipoolne kõrvaltoime. Sarnaselt Redefine 1 uuringuga esines iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust kõige rohkem ravimi annuse järkjärgulise suurendamise ajal, kuid kõhukinnisuse esinemissagedus püsis samas suurusjärgus sõltumata ravianusest. CagriSema rühmas loobus ravist $8,4\%$ ja platseeborühmas $3,0\%$ uuritavatest, enamasti seedetraktipoolsete kõrvaltoimete tõttu (3).

CagriSema rühmas esines kolmel uuritaval pankreatiit ning 44 uuritaval süstekoha reaktsioon, platseeborühmas sarnaseid tüsistusi ei esinenud. Teise astme hüpoglükeemiat (< 3 mmol/l) esines CagriSema

rühmas 6% -l ja platseeborühmas $3,3\%$ -l uuritavatest. Raskekujulist kolmanda astme hüpoglükeemiat, mis vajab kõrvalist abi, esines CagriSema rühmas kahel uuritaval, neist mõlemad tarvitasid ka sulfonüüluureat. Platseeborühmas rasket hüpoglükeemiat ei esinenud (3).

TÄNUAVALDUS

Käsikiri on valminud Eesti Arstide Liidu täienduskoolituse fondi toel.

KIRJANDUS

1. Garvey WT, Blüher M, Contreras CKO, et al. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. *New Engl J Med* 2025;393:635–47.
2. D'Ascanio AM, Mullally JA, Frishman WH. Cagrilintide: A long-acting amylin analog for the treatment of obesity. *Cardiology in Review* 2024;32:83–90.
3. Davies MJ, Bajaj HS, Broholm C, Eliassen A, et al. Cagrilintide-semaglutide in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2025;393:648–59.
4. A Research study to see how well cagrisema helps people with excess body weight lose weight (REDEFINE 1). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567796?term=redefine%201&viewType=Card&rank=1#participation-criteria> (12.04.2026).

Inkretiinotoimeliste kaalu vähendavate ravimite kasutamise kaasaegne kliiniliselt oluline vererõhu langus

Inkretiinotoimelisi ravimeid (GLP-1 retseptori agoniste) ja nendega glükoosist sõltuvalt insuliini vabastava peptiidiga kombineeritud ravimeid kasutatakse edukalt kehakaalu vähendamiseks. Sel eesmärgil on kliiniliste uuringute faasis veel mitmed teised seedetrakti hormoonidega koos toimivate ravimite kandidaadid.

Euroopa rasvumiskongressil (12.–15. mail 2026 Istanbulis) kanti ette Hollandi ja Kanada teadlaste

koostöös valminud III faasi kliiniliste uuringute metaanalüüsi tulemused, mis käsitlesid inkretiinotoimeliste ravimite mõju kehakaalule ja vererõhu väärtustele.

Analüüs põhines 32 kliinilise uuringu andmeil, milles osales kokku $43\,618$ ülekaalulist ja rasvunud täiskasvanut (keskmine vanus 54 aastat, kehamassiindeks $35,5$ kg/m², 50% olid naised). Kaalu langetava ravi kestus oli keskmiselt 66 nädalat.

Kogu kohordi arvestuses vähenes ravi toimele kehakaal keskmiselt 10% ja süstoolne vererõhk langes $5,2$ mm Hg võrra. Statistilise analüüsi põhjal oli süstoolse rõhu languse tase 79% -l juhtudest

seotud kehakaalu vähenemise tasemega: kehakaalu vähenedes 1% võrra langes süstoolne rõhk $0,34$ mm Hg võrra. See seos esines sõltumatult vanusest, soost, uuringu kestusest, algsest KMI väärtusest ja diabeedi esinemisest või puudumisest.

Uuringu autorid hindavad inkretiinotoimeliste ravimite vererõhku alandavat toimet kui täiendavat võimalust ohjata vererõhku ülekaalulisuse ja rasvumise korral.

REFEREERITUD

Morales-Brown P. Weight loss medications could help reduce blood pressure. 2026. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/weight-loss-medications-could-reduce-blood-pressure>.

LÜHIDALT