

Semaglutid v různých indikacích

Ľubica Cibičková

Diabetologické centrum, 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Interní a diabetologická ambulance AIDIN VK s.r.o., Hranice

Semaglutid patří do skupiny GLP-1 receptorových agonistů, kteří mají významný účinek na úpravu glykemie i tělesné hmotnosti. Vývoj podávání semaglutidu vedl k subkutánní aplikaci 1× týdně i perorálně 1× denně. Tento článek poskytuje informace o současných indikacích léčby semaglutidem, ale také kontraindikacích a nežádoucích účincích. Na závěr je zmíněno využití semaglutidu jako antiobezitika.

Klíčová slova: semaglutid, diabetes mellitus 2. typu, GLP-1 agonisté.

Semaglutide in different indications

Semaglutide belongs to the group of GLP-1 receptor agonists, which have a significant effect on the adjustment of blood sugar and body weight. The development of semaglutide administration led to subcutaneous administration once a week and orally once a day. This article provides information on current indications for semaglutide treatment, as well as contraindications and side effects. Finally, the use of semaglutide as an antiobesity drug is mentioned.

Key words: semaglutide, diabetes mellitus type 2, GLP-1 agonists.

Zařazení do skupiny antidiabetik a mechanismus účinku: GLP-1 receptoroví agonisté

Semaglutid je homolog humánního GLP-1 (glucagon like peptide) a působí jako receptorový agonista. Analoga GLP-1 se váží na receptor pro GLP-1, aktivují ho a mají s přirozeným GLP-1 stejný účinek. Všechna analoga GLP-1 mají společný mechanismus účinku snižující glykémii, který zahrnuje: na glykémii závislé zvýšení sekrece inzulínu, potlačení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení postprandiální glykemie, dále snížení chuti k jídlu a snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti (1). Semaglutid podobně jako endogenní GLP-1 snižuje glykémii v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké glykémii stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Při hypoglykémii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu (1). Právě mimoglykemické účinky těchto léků (vliv na tělesnou hmotnost, krevní tlak, lipidogram i rozvoj aterosklerózy) vedou k upřednostňování této skupiny antidiabetik v léčbu diabetes mellitus 2. typu (DM2t).

Chemická struktura

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který je vyroben rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*. V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas eliminace přibližně na jeden týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně (2). Základní mechanismus prodloužené délky účinku je vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4 (2).

Subkutánní forma podání vedla dosud u některých pacientů k odmítnutí terapie. Semaglutid je první GLP-1 receptorový agonista, který ke k dispozici i v perorální formě. Aby se při perorálním podání předešlo jeho degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC) (3). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se sníží aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleruje jeho mezibuněčný přenos přes epitel

žaludeční sliznice do systémové cirkulace. Účinek SNAC je časově omezen, závislý na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento unikátní efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Semaglutid je degradován primárně proteolýzou hlavního peptidového řetězce a následnou oxidací SNAC, produkty jsou pak vylučovány močí a stolicí (4).

Indikace

Stále platí, že farmakoterapie DM2t je doporučena, pokud ke kompenzaci hyperglykemie nestačí úprava životního stylu s edukací. Tradičním lékem 1. volby k léčbě DM2t je metformin, a pokud nejsou kontraindikace, musí být dle úhradových podmínek využit jako první volba léčby DM 2. Vzhledem k svým dalším benefitům jsou však stále více preferovány a doporučovány GLP-1 agonisté z důvodu svého antisklerotického působení. Jsou doporučovány u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním (KV) onemocněním nebo s vysokým KV rizikem a také chronickým onemocněním ledvin, protože je prokázán přínos na KV a renální výsledky léčby, a to nezávisle na současném užívání metforminu. GLP-1 agonisty je proto u uvedených skupin pacientů možné zvážit jako terapii 1. volby, popřípadě jako součást časně kombinované léčby, jejímž cílem je prodloužení doby do selhání iniciační terapie.

Semaglutid je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM2t jako doplněk k dietním opatřením a cvičení, jednak jako monoterapie (pokud je metformin nevhodný anebo kontraindikován) anebo jako doplněk k ostatním antidiabetikům.

Co se týče úhrady od zdravotních pojišťoven, lze terapii semaglutidem (perorálním i subkutánním) zahájit (v základní úhradě) již při glykovaném hemoglobinu 53 mmol/mol (jak je tomu i u gliptinů). Semaglutid je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol. Nedošlo-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} při kontrole po 6 měsících léčby, semaglutid není dále hrazen. V kombinaci s inzulinem nejsou léčivé přípravky s obsahem semaglutidu (v základní úhradě) hrazeny.

Od 1. 3. 2024 došlo ke snížení hranice BMI, při které lze semaglutid předepsat ve zvýšené úhradě, a sice na 30 kg/m² (v tomto případě však platí nutnost hladiny HbA_{1c} vyšší než 60 mmol/mol).

Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii analogem GLP-1 je 0,5–1,5 % (účinnost vysoká až velmi vysoká), navíc je léčba spojena se snížením tělesné hmotnosti.

Kontraindikace

Absolutní kontraindikací léčby semaglutidem je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Dle informací dostupných na stránkách SÚKL, semaglutid nesmí být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Je to z důvodu možného rozvoje diabetické ketoacidózy při rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu při zahájení léčby semaglutidem. Při podávání semaglutidu v kombinaci

s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, proto je doporučeno frekventnější monitorování glykemií.

Při použití GLP-1 agonistů byla pozorována akutní pankreatitida. V případě podezření na akutní pankreatitidu je nutno semaglutid vysadit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba přípravkem nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku u pacientů s městnavým srdečním selháním NYHA IV, podávání se nedoporučuje.

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. U těchto pacientů je proto nutná opatrnost.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmů (velmi časté) a zvracení (časté). Byly většinou mírné nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání, k přerušení léčby vedly u 4 % subjektů. Závažná hypoglykemie byla pozorována zejména při podávání v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem. Incidence závažné či lehké hypoglykemie byla celkově nízká a nepřekročila při jakékoliv dávce semaglutidu 8 % (4).

Často se dále vyskytly hypoglykemie při použití s jinými perorálními antidiabetiky, bolestí břicha, břišní distenze, flatulence, zácpa, dyspepsie, gastritida, refluxní choroba jícnu, únava, závrať, zvýšení hladin lipázy a amylázy, komplikace diabetické retinopatie; méně často dysgeuzie, říhání, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, reakce přecitlivělosti. Vzácně byla hlášena akutní pankreatitida (semaglutid < 0,1 %, komparátor 0,2 %), anafylaktická reakce, s neznámou frekvencí intestinální obstrukce (podrobně na stránkách www.sukl.cz).

Dávkování

Semaglutid může být podáván jak subkutánně (k dispozici je v předplněných perech jako preparát Ozempic®), tak perorálně (preparát Rybelsus®).

Co se týče injekční formy, tak počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může dávka zvýšit na 1 mg jednou týdně (1). V případě, že je semaglutid přidán k léčbě deriváty sulfonylurey anebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Perorální forma semaglutidu má unikátní napojení na enhancer (viz výše – chemická struktura), který usnadňuje jeho vstřebání v žaludku. Aby se variabilita absorpce co nejvíce snížila, měly by se tablety podávat samostatně ráno na lačno, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či brát jinou perorální medikaci. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena jedna tableta o síle 3 mg, nebo 7 mg, nebo 14 mg denně. Zvykle léčbu zahajujeme tabletou o síle 3 mg a po měsíci titrujeme na 7 mg a po dalším měsíci až k cílové dávce 14 mg denně.

INZERCE

Interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Musí se proto používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Léčba semaglutidem neovlivnila celkovou expozici paracetamolu, etinylestradiolu a levonorgestrelu, atorvastatinu, digoxinu, metforminu či warfarinu (1). Nepředpokládají se tedy klinicky významné interakce s těmito léky. Po zahájení léčby semaglutidem se však u pacientů užívajících warfarin doporučuje časté monitorování hodnot INR (1).

Pro optimální účinek perorálního přípravku semaglutidu se doporučuje dodržování dávkovacího režimu. Absorpce semaglutidu je vysoce variabilní a může být minimální (2–4 % pacientů nebude mít žádnou expozici), absolutní biologická dostupnost je nízká.

Semaglutid jako antiobezitikum

Až dosud se článek věnoval semaglutidu jako léku pro pacienty s DM2t. V zahraničí však je možné semaglutid využít i v léčbě obezity u pacientů bez DM2t. U nás semaglutid tuto indikaci nemá schválenou, proto uvádím jen okrajovou zmínku na závěr článku. Semaglutid v dávce vyšší, než je indikována u diabetiků, a sice v dávce 2,4 mg týdně subkutánně, je prodáván pod firemním názvem Wegovy®. Jako antiobezitikum je schválen nejen pro léčbu dospělých, ale také dětí od 12 let. Semaglutid 2,4 mg jednou týdně prokázal navíc ve studii SELECT snížení kardiovaskulárních příhod, což je unikátní na poli antiobezitik (5). Ve studiích STEP 1–3 prokázal v této dávce pokles hmotnosti po 68 týdnech o 15–16 % u pacientů bez diabetu a o 9,6 % u pacientů s diabetem a nadváhou či obezitou (6). Žel se v této dávce a indikaci na náš trh zatím nedostal.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a IGA_LF_2024_004. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Haluzík R. Semaglutid. *Remedia*. 2019;26:25-31.
2. Račická E. Současné možnosti léčby diabetes mellitus 2. typu pomocí agonistů GLP-1. *Farmakoter Revue*. 2019;4(1):74-82.
3. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diab etol Int*. 2020 Jan 4;11(2):76-86.
4. Račická E. Semaglutid – první perorální agonista receptorů GLP-1 a jeho postavení v léčbě diabetu. *Farmakoter revue*. 2022;7(1):51-56.
5. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, Kushner RF, Marso S, Plutzky J, Brown-Frandsen K, Gronning MOL, Hovingh GK, Holst AG, Ravn H, Lincoff AM. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:61-69.
6. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med*. 2022 Jan;134(sup1):5-17.