

9 642 účastníků), která je již designovaná jako superiorní a která by u nemocných s DM 2. typu měla přinést další informace o efektu tohoto léku na výskyt hlavních KV příhod. Nicméně již současná doporučení z hlediska účinku semaglutidu na redukci KV rizika nerozlišují mezi subkutánní a perorální formou a berou jej jako jednoho z reprezentantů GLP-1 RA, u kterých je jednoznačně prokázán KV benefit (1).

## GLP-1 RA jako optimální lék pro včasné zahájení léčby DM 2. typu

U většiny diabetiků 2. typu je dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem hladin GLP-1 po příjmu potravy patrná již v časných fázích onemocnění (19). Podávání GLP-1 RA kromě významného zlepšení kompenzace diabetu působí protektivně na beta-buňky Langerhansových ostrůvků, je provázeno poklesem hmotnosti a spojeno s minimálním rizikem hypoglykemie. Jedná se tedy o účinnou, z hlediska patofyziologie racionální a komplexní léčbu diabetu 2. typu, která navíc může působit preventivně z hlediska cévních komplikací. Aterosklerotický proces probíhá řadu let asymptomaticky a na jeho počátku je expozice nepostižené cévní stěny rizikovým faktorům. Již v této fázi mohou GLP-1 RA bránit svým účinkem rozvoji aterosklerózy. Nejen že ovlivní hyperglykémii, vedou také k poklesu krevního tlaku, viscerální obezity a chronického zánětu, ale též příznivě upraví lipidové spektrum. Předpokládá se jejich přímý pozitivní vliv na cévní stěnu, kde zlepšují funkci endotelu (zvyšují produkci NO, snižují expresi adhezivních molekul, působí antitromboticky), inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů (20). Experimentálně bylo u myši prokázáno, že liraglutid i semaglutid potlačují expresi genů, které jsou zapojeny do patogeneze aterosklerózy: řídí zánětlivou infiltraci cévní stěny, metabolismus cholesterolu, tvorbu extracelulární matrix aterosklerotických plátů, nebo mají vliv na jejich prokrvácení (21).

V současné době máme k dispozici dvě skupiny léků s prokázaným efektem na pokles KV rizika diabetiků 2. typu, a to GLP-1 RA a glifloziny (1). Pro včasné zahájení terapie GLP-1 RA by mohly svědčit klinická data, jež dokládají KV benefit některých GLP-1 RA i u vysoce rizikových nemocných v primární prevenci (22). Jejich dřívější podávání podporují i výše uvedené skutečnosti a především fakt, že GLP-1 RA snižují KV riziko zejména přímým antiaterosklerotickým účinkem. Víme, že esenciálním rizikovým faktorem aterosklerózy je dyslipidemie. Existují důkazy, že p. o. semaglutid ve srovnání s placebem významně snižuje

hladiny celkového, LDL-cholesterolu, triglyceridů (TG), lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a apolipoproteinu B48 (apoB48) na lačno, a hlavně významně redukuje postprandiální vzestup TG, VLDL a apoB48 (23). Podobný účinek na lačné koncentrace lipidů byl zaznamenán i v některých studiích klinického programu PIONEER (10, 13, 15, 16, 17). A stejný efekt na postprandiální změny lipidů (TG, VLDL a apoB48) měl i s.c. podávaný semaglutid u obézních jedinců (24). Předpokládá se, že zejména redukce postprandiální hyperlipidemie představuje důležitý faktor KV preventivního účinku GLP-1 RA (25). Data ze studie PIONEER 2 navíc dokládají, že orální semaglutid vedl k významně většímu poklesu hladin CRP a větší redukci obvodu pasu než empagliflozin (15), což ukazuje na větší míru ovlivnění prozánětlivých rizikových faktorů aterosklerózy.

Jelikož je nyní semaglutid dostupný i v p. o. formě, odpadá dřívější omezení časného zahájení GLP-1 RA, kdy byly tyto preparáty k dispozici jen pro subkutánní podávání. Perorální semaglutid bude tedy vhodný hlavně u počátečních forem diabetu, např. u nemocných nedostatečně kompenzovaných při terapii samotným metforminem jako alternativa DPP-4 inhibitorů, nebo při jejich selhání. U rizikových jedinců pak představuje alternativu SGLT-2 inhibitorů. Výsledky studií PIONEER 5, 6 a 8 nicméně ukázaly, že je účinný a bezpečný i u pokročilejších stadií onemocnění, včetně nemocných s orgánovými komplikacemi. Zdá se tedy, že jeho častějšímu nasazení budou bránit hlavně úhradová omezení a z toho vyplývající finanční náročnost pro eventuální samoplátce.

## Závěr

GLP-1 RA jsou účinná antidiabetika s minimálním rizikem hypoglykemie, spojená s významným poklesem hmotnosti a v některých případech také s redukcí KV rizika nemocných. Je dokumentován jejich ochranný vliv na beta-buňky Langerhansových ostrůvků i včasné antiaterosklerotické působení, a proto by se tato léčba neměla zbytečně odkládat. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázaným KV benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě, která je vhodná především k léčbě iniciální fáze DM 2. typu. Nicméně účinný bývá i při pozdějším zahájení terapie, a to u různých populací diabetiků. Studie PIONEER 6 prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno významnou redukcí KV i celkové mortality. Přípravek je dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako se setkáváme u ostatních GLP-1 RA.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

## LITERATURA

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
- Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2020;11:76-86.
- Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2018; 58:1314-1323.
- Granhall C, Sndergaard FL, Thomsen M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57:1571-1580.
- Meier JJ, Granhall C, Hoelmann U et al. Effect of upper gastrointestinal disease on the pharmacokinetics of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*.nd 2019; 68(Suppl 1):1013-P.
- Bckdal 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;14:869-877.
- Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17:1139-1148.
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1460-1470.
- Kim YG, Hahn S, Oh TJ et al. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:900-909.
- Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. PIONEER 1 Investigators. 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;42:1724-1732.