

Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

Oral Semaglutide:

A New Option in The Management of Type 2 Diabetes

ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: nuttaporn.c@chulahospital.org

Nuttaporn Chaiyakittirattana, B.Pharm.
Department of Pharmacy,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: nuttaporn.c@chulahospital.org

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งที่ผ่านมาถูกทำในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สำหรับยา semaglutide รูปแบบรับประทาน จัดเป็นยารับประทานตัวแรกในกลุ่มนี้ ซึ่งมีการดัดแปลงมาจากโมเลกุลของ semaglutide โดยการเติม sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate เพื่อให้สามารถอยู่ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานได้ และมีการศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และการลดน้ำหนักตัว รวมถึงไม่พบความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are used in the management of type 2 diabetes. The drug was administered subcutaneously. But the invention of the absorption enhancer sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate resulted in the development of oral semaglutide. Its efficacy in glycemic management and body weight loss were studied in clinical trials. The cardiovascular risk profile of oral semaglutide was not observed, but gastrointestinal adverse events, especially nausea was common.

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2; รับประทาน

การอ้างอิงบทความ:

ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน. Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):285-93.

Keyword: semaglutide; GLP-1 RAs; oral

Citation:

Chaiyakittirattana N. Oral semaglutide: a new option in the management of type 2 diabetes. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):285-93.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายแนวคิดของการพัฒนายากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists ได้
2. ทราบข้อมูลที่สำคัญสำหรับการให้คำแนะนำวิธีการรับประทาน semaglutide ทั้งในเรื่องเวลาในการรับประทานยา และปฏิกิริยาระหว่างยา
3. ทราบข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน
4. ทราบข้อมูลที่สำคัญสำหรับการให้คำแนะนำผลข้างเคียงของการรับประทาน semaglutide

รับบทความ: 7 มิถุนายน 2565

แก้ไข: 8 กันยายน 2565

ตอบรับ: 12 กันยายน 2565

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 จัดเป็นโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของการหลั่งอินซูลินหรือร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้เป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) และ ที่เส้นเลือดขนาดเล็ก (microvascular) เช่น ความผิดปกติของจอตา (retinopathy) ความผิดปกติของระบบประสาท (neuropathy) หรือ ความผิดปกติของไต (nephropathy) การควบคุมระดับน้ำตาลได้ตั้งแต่ระยะแรกอย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เหล่านี้ได้ดี สำหรับแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของ American Diabetes Association ปี พ.ศ. 2565¹ แนะนำเป้าหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สำหรับผู้ป่วยทั่วไป อยู่ที่ระดับ hemoglobin HbA1c < 7% (53 mmol/mol) และการเลือกใช้ยาแนะนำให้พิจารณาภาพรวมของผู้ป่วยเป็นหลัก ทั้งในเรื่องโรคร่วม ปัจจัยอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ค่าใช้จ่าย หรือความสามารถในการเข้าถึงยา โดยยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) จัดเป็นกลุ่มยาหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีความเสี่ยงในเรื่องโรคหัวใจ หรือโรคไตเรื้อรัง

แนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 RAs

GLP-1 RAs จัดเป็นยาชีววัตถุซึ่งเป็นโมเลกุลของเพปไทด์ (peptide) ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจากโมเลกุลที่เป็นสายเพปไทด์ของ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งโดยปกติ GLP-1 ซึ่งเป็นฮอร์โมนนี้จะถูกหลั่งจากทางเดินอาหาร ช่วยกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ลดการหลั่งกลูคากอน และยังมีผลช่วยลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร จึงได้มีการนำ

แนวคิดนี้มาพัฒนาเป็นยาในกลุ่ม GLP-1 RAs สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีการคิดค้น พัฒนามาอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากยาในกลุ่ม GLP-1 RAs เป็นกลุ่มยาที่ได้ผลดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ยังพบผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด น้ำหนักลดลง ความดันโลหิตลดลง ผลข้างเคียงเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดต่ำพบได้น้อย อาการข้างเคียงหลัก ๆ ที่พบได้บ่อยจะเป็นอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย สำหรับยาตัวแรกในกลุ่ม GLP-1 RAs คือ exenatide ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 นั้นเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง และมีการพัฒนายาอื่น ๆ มาตามลำดับ ได้แก่ lixisenatide, liraglutide สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง และ exenatide extended release, dulaglutide, semaglutide สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ปัจจุบันยาในกลุ่ม GLP-1 RAs มีจำหน่ายเป็นผลิตภัณฑ์สูตรยาเดี่ยวและสูตรผสมกับอินซูลินตามตารางที่ 1^{2,3}

ในอดีตยาในกลุ่ม GLP-1 RAs ล้วนเป็นยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากการเป็นโมเลกุลเพปไทด์ของ GLP-1 RAs เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน จะถูกเอนไซม์ต่าง ๆ ในทางเดินอาหารทำลาย และมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี จึงมีชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) ต่อมา semaglutide ชนิดรับประทานซึ่งจัดเป็นยาที่บริหารโดยการรับประทานตัวแรกของกลุ่ม GLP-1 RAs ได้ถูกคิดค้นขึ้น โดยการดัดแปลงโมเลกุลของยาด้วยการเติม sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate (SNAC) ทำให้โมเลกุลของยามีความชอบไขมัน (lipophilicity) เพิ่มขึ้น และถูกทำลายโดยเอนไซม์ในกระเพาะอาหารลดลง ส่งผลให้ยา semaglutide สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น^{10,11}

Semaglutide รูปแบบรับประทาน

Semaglutide รูปแบบรับประทาน ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับการอนุมัติจาก

ตารางที่ 1 ยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่ปัจจุบันมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ชื่อยา	รูปแบบ	ความถี่	ผลของอาหารกับยา	ขนาดการใช้ยา
GLP-1 RAs สูตรเดี่ยว				
Liraglutide⁴ (6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร แต่แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้น : 0.6 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 1.2 หรือ 1.8 มิลลิกรัม
Dulaglutide⁵ (0.75 และ 1.5 มิลลิกรัม)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร	ขนาดโดยทั่วไป : 0.75 หรือ 1.5 มิลลิกรัม
Semaglutide⁶ (0.25, 0.5 และ 1 มิลลิกรัม)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร	ขนาดเริ่มต้น : 0.25 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 0.5 หรือ 1 มิลลิกรัม
Semaglutide⁷ (3, 7 และ 14 มิลลิกรัม)	รับประทาน	วันละ 1 ครั้ง	รับประทานตอนท้อง ว่าง ก่อนอาหารอย่าง น้อย 30 นาที	ขนาดเริ่มต้น : 3 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 7 หรือ 14 มิลลิกรัม
Premixed insulin/GLP-1 RA products				
Glargine + lixisenatide⁸ (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร+33 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร และ 100 ยูนิต/ มิลลิลิตร + 50 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ฉีดภายใน 1 ชั่วโมง ก่อนมื้ออาหาร และ แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้นต่อวัน - ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ insulin เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต+50 ไมโครกรัม : glargine 10 ยูนิต/ lixisenatide 5 ไมโครกรัม - ผู้ป่วยที่เคยใช้ insulin glargine (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร) ≥20 ถึง <30 ยูนิต เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต+50 ไมโครกรัม : glargine 20 ยูนิต/ lixisenatide 10 ไมโครกรัม - ผู้ป่วยที่เคยใช้ insulin glargine (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร) ≥30 ถึง ≤60 ยูนิต เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต +33 ไมโครกรัม : glargine 30 ยูนิต/ lixisenatide 10 ไมโครกรัม ขนาดสูงสุดต่อวัน : glargine 60 ยูนิต/lixisenatide 20 ไมโครกรัม
Degludec + liraglutide⁹ (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร + 3.6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร แต่แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้นต่อวัน - ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ basal insulin หรือ GLP-1 RAs : degludec 10 ยูนิต/liraglutide 0.36 มิลลิกรัม - ในผู้ป่วยที่เคยใช้ basal insulin หรือ GLP-1 RAs : degludec 16 ยูนิต/liraglutide 0.6 มิลลิกรัม ขนาดสูงสุดต่อวัน : degludec 50 ยูนิต/liraglutide 1.8 มิลลิกรัม

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2562 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อเดือนพฤศจิกายน ปี พ.ศ. 2564 ขนาดยาที่มีจำหน่าย มี 3 ขนาด ได้แก่ 3 มิลลิกรัม 7 มิลลิกรัม และ 14 มิลลิกรัม ในรูปแบบยาเม็ดรับประทาน วันละ 1 ครั้ง⁷

ผลของอาหารและการดื่มน้ำต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ ในปี พ.ศ. 2564¹² ได้ทำการศึกษาผลของอาหารและปริมาณน้ำที่ดื่มร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทานต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide จากผลการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับประทานอาหารทั้งคืนอย่างน้อย 10 ชั่วโมงก่อนการรับประทาน semaglutide ร่วมกับดื่มน้ำเปล่า 240 มิลลิลิตร และรับประทานอาหารหลังจากรับประทาน 4 ชั่วโมง มี area under the concentration-time curve (AUC) และ maximum concentration (C_{max}) สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับประทานอาหารอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ร่วมกับดื่มน้ำเปล่า 120 มิลลิลิตร และรับประทานอาหารหลังจากรับประทานยา 30 นาที ร้อยละ 40 ทั้ง AUC และ C_{max} และมี time to maximum plasma concentration (t_{max}) เท่ากับ 1.75 และ 1 ชั่วโมง ในกลุ่มที่อดอาหาร และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ สำหรับผลของอาหารหลังการรับประทานยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทานพบว่า AUC, C_{max} และ t_{max} จะสูงขึ้นตามระยะห่างในการรับประทานอาหารหลังการรับประทาน semaglutide โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การรับประทานอาหารหลังจากการรับประทาน semaglutide 30 นาที จะมีระดับ AUC และ C_{max} สูงกว่าการรับประทานอาหารหลังรับประทานยา 15 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (AUC 2.75 vs 1.43 mmol h/L และ C_{max} 2.48 vs 1.41 nmol/L ; p -value <0.001) ส่วนผลของปริมาณน้ำเปล่าที่ดื่มร่วมกับการรับประทาน semaglutide พบว่ากลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 50 มิลลิลิตร และ 120 มิลลิลิตร มีค่า AUC, C_{max} และ t_{max}

ของ semaglutide ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พบว่า ในกลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 50 มิลลิลิตรร่วมกับรับประทานยา มีระดับ AUC และ C_{max} ของ semaglutide สูงกว่ากลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 240 มิลลิลิตร ประมาณ ร้อยละ 70 และมีค่า t_{max} ประมาณ 1.5 ชั่วโมงทั้งสองกลุ่ม¹³ จากการศึกษาเหล่านี้ จึงแนะนำให้รับประทาน semaglutide ตอนท้องว่าง ก่อนอาหารและเครื่องดื่มอื่น ๆ รวมถึงยาอื่น ๆ อย่างน้อย 30 นาที ด้วยปริมาณน้ำเปล่าไม่เกิน 120 มิลลิลิตร หรือประมาณครึ่งแก้ว โดยหากเว้นระยะเวลาระหว่างยาและอาหารน้อยกว่า 30 นาทีจะมีผลลดการดูดซึมของ semaglutide⁷

ปฏิกิริยาของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

Semaglutide มีผลเพิ่มระยะเวลาในการบิบัติของกระเพาะอาหาร จึงอาจส่งผลต่อระดับยาอื่น ๆ ที่ได้รับเมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทานกับยาต่าง ๆ ได้แก่ จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2562¹⁴ พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลง AUC และ C_{max} ของ lisinopril, warfarin, digoxin และ C_{max} ของ metformin แต่มีผลในการเพิ่ม AUC ของ metformin ร้อยละ 32 เมื่อเทียบกับการให้ metformin เดี่ยว ๆ อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาของ metformin เมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน เนื่องจาก metformin มีช่วงการรักษาที่กว้าง (wide therapeutic index) หรืออีกหนึ่งทางเลือกในการแนะนำผู้ป่วยที่ให้น้ำ 2 ชนิดนี้ร่วมกันโดยการรับประทาน metformin พร้อมอาหารมื้อเย็น และรับประทาน semaglutide ก่อนอาหารมื้อแรกของวัน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยของ Jordy AB และคณะ ในปี พ.ศ. 2564¹⁵ ซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของฮอร์โมนเพศหญิง ได้แก่ ethinylestradiol และ levonorgestrel ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน รวมทั้ง furosemide และ rosuvastatin ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานไม่มีผลต่อ AUC และ C_{max} ของ ethinylestra-

diol และ levonorgestrel แต่มีผลเพิ่มขึ้นของระดับ furosemide และ rosuvastatin เล็กน้อย ซึ่งเช่นเดียวกับ metformin ที่ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาเฉพาะของ furosemide และ rosuvastatin เมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2561¹⁶ มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน เมื่อให้ร่วมกับ omeprazole ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่ามีระดับ AUC และ C_{max} ของ semaglutide เพิ่มขึ้นเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับให้ semaglutide รูปแบบรับประทานเดี่ยว ๆ จึงยังไม่มีคำแนะนำจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ semaglutide รูปแบบรับประทานเมื่อให้ร่วมกับ omeprazole

จากงานวิจัยของ Hauge C และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2564¹⁷ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ levothyroxine 600 ไมโครกรัม เมื่อให้ร่วมกับ semaglutide ชนิดรับประทานพบว่าระดับ AUC ของฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ thyroxine (T4) สูงกว่า การให้ levothyroxine เดี่ยว ๆ ร้อยละ 33 แต่ระดับ C_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อมีการให้ levothyroxine ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากการที่ยา semaglutide มีผลต่อการผ่านของอาหารในกระเพาะลงสู่ลำไส้ได้ช้าลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามการรักษาของยาที่ให้ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) รวมถึงยาที่มีการดูดซึมในการเพาะอาหาร หรือยาที่ไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร ในระหว่างการได้รับร่วมกับ semaglutide ชนิดรับประทาน⁷

ผลการศึกษาทางคลินิกของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของ semaglutide ชนิดรับประทาน เป็นการศึกษาในโปรแกรมที่ชื่อว่า The Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment

(PIONEER) ซึ่งได้รับการสนับสนุนงานวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ semaglutide ชนิดรับประทานในด้านต่าง ๆ และความปลอดภัยในการใช้ semaglutide ชนิดรับประทานทั้งแบบเดี่ยวและแบบรวม โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอื่น ๆ ด้วย ซึ่งการแปลผลในโปรแกรม PIONEER นี้ จะแปลผล 2 แบบ คือ treatment policy estimand (วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงจบการศึกษา โดยไม่คำนึงถึงระหว่างทางที่มีผู้หยุดยา หรือจำเป็นต้องได้รับยาฉุกเฉินเพื่อการช่วยเหลือ) และ trial product estimand (วิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะผู้ที่ได้รับยา โดยไม่นำข้อมูลผู้ที่หยุดยา หรือได้รับยาฉุกเฉินเพื่อการช่วยเหลือมาวิเคราะห์) สำหรับบทความนี้จะนำเสนอข้อมูลแบบ treatment policy estimand เป็นหลักในการมาอ้างอิง เนื่องจากทางผู้เขียนเห็นว่าเป็นสถานการณ์การวิเคราะห์ผลการศึกษาที่ใกล้เคียงกับการนำไปใช้จริงมากกว่าแบบ trial product estimand

• การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ในการศึกษา PIONEER 1¹⁸ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง semaglutide ชนิดรับประทานแบบเดี่ยว กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลา 26 สัปดาห์ พบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาดต่าง ๆ สามารถลด HbA1c ได้มากกว่าการคุมอาหารและการออกกำลังกายเดี่ยว ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) กล่าวคือ semaglutide ชนิดรับประทาน ขนาด 3 มิลลิกรัม ทำให้ผู้ป่วยมีระดับ HbA1c ลดลง 0.6% ขนาด 7 มิลลิกรัม มี HbA1c ลดลง 0.9% และขนาด 14 มิลลิกรัม มี HbA1c ลดลง 1.1% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ในการศึกษา PIONEER 2¹⁹ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง semaglutide ชนิดรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม กับ empagliflozin 25 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยากกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2 inhibitor) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้โดยใช้การรักษาด้วย metformin เดี่ยว ๆ เป็นเวลานาน 26 และ 52 สัปดาห์ จากผลการศึกษาพบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่า empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 (-1.3% เทียบกับ -0.9% ; p -value < 0.0001) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ

ในการศึกษา PIONEER 3²⁰ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ semaglutide รูปแบบรับประทาน ในแต่ละขนาด กับ sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยากกลุ่ม dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้โดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากกลุ่ม sulfonylurea จากการศึกษาพบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่า sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลา 26 สัปดาห์ (-1.0% เทียบกับ -0.8% ในขนาด 7 มิลลิกรัม และ -1.3% เทียบกับ -0.8% ในขนาด 14 มิลลิกรัม ; p -value < 0.001) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลโดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากกลุ่ม sulfonylurea แต่การให้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 3 มิลลิกรัม พบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างกับการให้ sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม

ในการศึกษา PIONEER 4²¹ โดยการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ semaglutide รูปแบบรับประทาน กับ liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งเป็นยากกลุ่ม GLP-1 RAs เช่นเดียวกัน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากการศึกษาพบว่า การใช้ยา semaglutide รูปแบบรับประทาน ไม่ได้มีผลการลดระดับ HbA1c แตกต่างจากการใช้ยา liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

• การลดน้ำหนัก

ในการศึกษา PIONEER 1¹⁸ พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักในสัปดาห์ที่ 26 ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-3.7 กิโลกรัม เทียบกับ -1.4 กิโลกรัม ; p -value < 0.001) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่สำหรับ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 3 และ 7 มิลลิกรัมไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-1.5 กิโลกรัม vs -1.4 กิโลกรัม ; p -value = 0.87 และ -2.3 กิโลกรัม เทียบกับ -1.4 กิโลกรัม ; p -value = 0.09 ในขนาด 3 และ 7 มิลลิกรัม ตามลำดับ) ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาใน PIONEER 3 ที่พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าผู้ที่ใช้ sitagliptin 100 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.0 กิโลกรัม เทียบกับ -1.1 กิโลกรัม และ -3.0 กิโลกรัม เทียบกับ -2.0 กิโลกรัม ; p -value < 0.001 ในขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม ตามลำดับ)

ในการศึกษา PIONEER 2¹⁹ พบว่าในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 ของการใช้ยา semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัม (-3.8 กิโลกรัม เทียบกับ -3.7 กิโลกรัม ; p -value = 0.7593 และ -3.8 กิโลกรัม เทียบกับ -3.6 กิโลกรัม ; p -value = 0.6231 ในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 ตามลำดับ)

ในการศึกษา PIONEER 4²¹ พบว่าในสัปดาห์ที่ 26 ยา semaglutide รูปแบบรับประทาน ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยา liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (-4.4 กิโลกรัม เทียบกับ -3.1 กิโลกรัม ; p -value = 0.0003)

• ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ สาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นยา

เบาหวานชนิดใหม่หลาย ๆ ชนิดจึงต้องได้รับการศึกษาเรื่องความปลอดภัยของยาเบาหวานต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดควบคู่ไปด้วย สำหรับในการศึกษา PIONEER 6²² จึงทำการศึกษาเรื่องความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ semaglutide รูปแบบรับประทานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคไตวายเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ากลุ่มที่รับประทาน semaglutide มีการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดครั้งแรกร้อยละ 3.8 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทาน semaglutide ที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดครั้งแรกร้อยละ 4.8 โดยแบ่งเป็นการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 0.9 และร้อยละ 1.9 กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตร้อยละ 2.3 และ ร้อยละ 1.9 และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตร้อยละ 0.8 และร้อยละ 1.0 ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทาน semaglutide และไม่ได้รับประทาน semaglutide ตามลำดับ จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า semaglutide รูปแบบรับประทานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ด้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ semaglutide รูปแบบรับประทาน (p -value < 0.001 for noninferiority; p -value = 0.17 for superiority)

• ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจาก semaglutide รูปแบบรับประทาน คือ อาการข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหาร ซึ่งจะพบอัตราเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่สูงขึ้น²⁰ ได้แก่ ท้องเสีย ร้อยละ 9.7, 11.4, 12.3 คลื่นไส้ ร้อยละ 7.3, 13.4, 15.1 อาเจียนร้อยละ 2.8, 6.0, 9.0 ในขนาด 3, 7 และ 14 มิลลิกรัม ตามลำดับ ดังนั้นสำหรับ

semaglutide รูปแบบรับประทาน จึงแนะนำให้ค่อย ๆ มีการปรับขนาดยา กล่าวคือ รับประทานขนาดยาเริ่มต้น 3 มิลลิกรัม นาน 1 เดือนจึงค่อยทำการปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 7 มิลลิกรัม และหากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้และทนต่อยาได้ จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 14 มิลลิกรัมหลังจากรับประทานขนาด 7 มิลลิกรัมนานอย่างน้อย 1 เดือน⁷

บทสรุป

Semaglutide รูปแบบรับประทาน จัดเป็นยาใหม่ในกลุ่ม GLP-1 RAs ที่เป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมน้ำหนัก และไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการที่ semaglutide นี้สามารถให้ในรูปแบบรับประทานได้ จึงเป็นทางเลือกที่สำคัญสำหรับผู้ที่ไม่สะดวกในการใช้ยาฉีด และสะดวกต่อผู้ดูแล แต่เนื่องจาก semaglutide รูปแบบรับประทานนี้มีข้อกำหนด ได้แก่ จำเป็นต้องรับประทานยาขณะท้องว่าง ก่อนอาหาร และเครื่องดื่มอื่น ๆ รวมถึงยาอื่น ๆ อย่างน้อย 30 นาที โดยตามด้วยน้ำเปล่าไม่เกิน 120 มิลลิลิตร หรือประมาณครึ่งแก้ว จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่สามารถปฏิบัติตามข้อกำหนดเหล่านี้ได้ เพื่อประสิทธิภาพในการรับประทานยา semaglutide และนอกจากนี้ประโยชน์ในเรื่องโรคหัวใจและหลอดเลือดยังไม่ชัดเจน เมื่อเทียบกับยาฉีดบางตัวในกลุ่ม GLP-1 RAs หรือยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีการศึกษาที่เห็นผลชัดเจน ดังนั้นการศึกษาเรื่องประโยชน์ด้านการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดนี้จึงควรทำการศึกษาต่อไป รวมทั้งผลในเรื่องโรคอื่น ๆ ของผู้ป่วยเพื่อนำมาพิจารณาในการเลือกให้ยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-96, S125-43.
2. Pearson S, Kietsirirote N, Ajjan RA. Oral semaglutide in the management of type 2 diabetes: a report on the evidence to date. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2515-29.
3. Reddy LP, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4:1-19.
4. Victoza® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf
5. Trulicity® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125469s007s008lbl.pdf
6. Ozempic® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf
7. Rybelsus® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 June 1]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/40ee8bb01574164de95a-b9ef30368710-a1.pdf
8. Soliqua® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?n-drug=7&rctype=2C&rcno=6115084&lpvncd=&lcntp-cd=&lcno=&licensee_no=
9. Xultrophy® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?n-drug=7&rctype=2C&rcno=6015004&lpvncd=&lcntp-cd=&lcno=&licensee_no=
10. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, Maabjerg SJ, Pyke C, Ronne JA, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10:1-13.
11. Kim HS, Jung CH. Oral semaglutide, the first ingestible glucagon-like peptide-1 receptor agonist: could it be a magic bullet for type 2 diabetes? *Int J Mol Sci*. 2021;22:1-12.
12. Baekdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, Maabjerg SJ, Sondergaard FL, Borregaard J. Effect of various dosing conditions on the pharmacokinetics of oral semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue in a tablet formulation. *Diabetes Ther*. 2021;12:1915-27.
13. Baekdal TA, Donsmark M, Nielsen MH, Sondergaard FL, Connor A. Relationship between oral semaglutide tablet erosion and pharmacokinetics: a pharmacoscintigraphic study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(5):453-62.
14. Baekdal 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(9):1193-1203.
15. Jordy AB, Albayata M, Breitschaft A, Anderson TW, Christiansen E, Oregaard AH, et al. Effect of oral semaglutide on pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in healthy postmenopausal women and furosemide and rosuvastatin in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:1171-85.
16. Baekdal 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(8):869-77.
17. Hauge C, Breitschaft A, Nielsen MH, Jensen S, Baekdal TA. 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 subject: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1139-48.
18. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas EM, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral sema-

- glutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–32.
19. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Linberg SO, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272–81.
20. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, 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(15):1466–80.
21. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, 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(10192):39–50.
22. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.