

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВОГО АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1, ЛИРАГЛУТИДА, В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

М.Б. Анциферов, Л.Г. Дорофеева
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Лираглутид – первый представитель класса аналогов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). В статье представлены данные о механизмах действия лираглутида, а также обзор исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности его применения у больных сахарным диабетом 2 (СД2). По результатам проведенных исследований, введение лираглутида в дозах 1,2/1,8 мг один раз в сутки приводит к значительному и устойчивому улучшению гликемического контроля, а также сопровождается рядом дополнительных эффектов, таких как стойкое снижение массы тела, клинически значимое снижение систолического артериального давления и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Таким образом, оказывая патогенетическое влияние на прогрессирующее снижение функции β -клеток, факторы сердечно-сосудистого риска, новый класс аналогов человеческого ГПП-1 открывает уникальные возможности в терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, инкретины, глюкагоноподобный пептид-1, дипептидилпептидаза 4, лираглутид

Сахарный диабет типа 2 (СД2) является хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся неизбежным снижением функции β -клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день очевидно, что в идеале терапия СД2 должна обеспечивать длительный и устойчивый контроль гликемии с минимальной частотой гипогликемий. Она также должна контролировать массу тела и улучшать функцию β -клеток не только количественно, но и качественно. В поисках такого инновационного метода лечения СД2 наука наряду с совершенствованием инсулиновых препаратов и пероральных противодиабетических средств обратилась к новой группе веществ – инкретинам, в частности к глюкагоноподобному пептиду.

Роль инкретинов в организме

Первые печатные работы, говорящие о том, что в слизистой оболочке кишечника образуется фактор, способный стимулировать эндокринную часть поджелудочной железы, были опубликованы еще 100 лет назад [1]. В течение последних 30 лет проведено множество исследований, объяснивших механизм регуляции синтеза и секреции, способ действия веществ, известных сегодня как инкретины – кишечные гормоны, из которых наибольший интерес в процессе изучения

вызвали два вещества: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) [2]. Инкретины увеличивают уровень инсулина в плазме крови вслед за приемом пищи посредством нескольких механизмов. Этот процесс получил название инкретинового эффекта. Такая повышенная секреция инсулина за счет инкретинов наблюдается после перорального (в противоположность внутривенному) поступления глюкозы и определяет 80 % всего количества инсулина, вырабатываемого после перорального приема глюкозы [3]. Воздействуя непосредственно на поджелудочную железу, инкретины стимулируют выброс инсулина. Однако они могут действовать также и на клеточном уровне, увеличивая транскрипцию гена инсулина и его биосинтез. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет “неинсулиновых” механизмов – путем замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи.

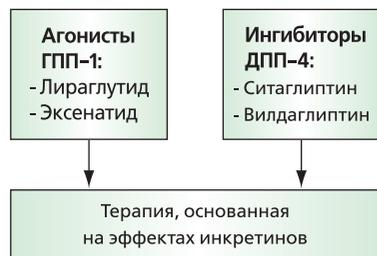
При СД2 содержание инкретинов снижено, а их эффекты ослаблены, в результате чего инсулиновая секреция уменьшается, а уровень глюкозы в крови растет. Тем не менее действие инкретинов у таких пациентов можно восстановить с помощью экзогенных препаратов инкретина. Экзогенный ГПП-1 может нормализовать индуцированную глюкозой

секрецию инсулина; экзогенный глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид инсулиноотропным действием не обладает [4]. Способность ГПП-1 вызывать значительные улучшения показателей гликемического контроля представляет очевидный интерес в плане лечения СД2. Однако нативный ГПП-1 имеет небольшую терапевтическую ценность: в связи с его быстрым разрушением ферментом дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4) и при внутривенном болюсном введении ГПП-1 (2,5–25,0 нмоль/л) время его полужизни составляет всего лишь 1,5–2,1 минуты [5].

В связи с этим начались поиски новых путей использования положительных качеств ГПП-1. Появилось два класса препаратов, действие которых основано на эффектах инкретинов: агонисты рецепторов ГПП-1, имитирующие действие ГПП-1, и ингибиторы ДПП-4, увеличивающие активность нативного ГПП-1 путем блокирования разрушающего его фермента (*рис. 1*).

К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинов, относится эксенатид (синтетический эксенадин-4) – препарат группы инкретиномиметиков. Он является синтетическим аналогом ГПП-1, выделенного из слюны гигантской ящерицы *Gila Monster*. Эксенатид на 53 % идентичен нативному ГПП-1

Рис. 1. Препараты с механизмом действия, основанным на инкретиновых эффектах



человека и вводится подкожно 2 раза в сутки. В скором времени в РФ появится новый препарат – лираглутид (Novo Nordisk), первый представитель класса аналогов человеческого ГПП-1.

Этот инкретиномиметик на 97 % гомологичен нативному человеческому ГПП-1 [6]. Лираглутид поддерживает стабильную концентрацию ГПП-1 на протяжении 24 часов при однократном введении. Это происходит за счет замены одной аминокислоты (аргинина на лизин) в позиции 34 и добавления к лизину в 26-й позиции через связующую глутаминовую кислоту жирнокислотной цепочки – С16 пальмитиновой кислоты. Эти отличия в молекуле лираглутида по сравнению с нативным человеческим ГПП-1 позволяют предотвратить разрушение препарата ферментом ДПП-4, что обусловлено пространственными взаимодействиями последнего и жирнокислотной цепочки. Жирнокислотная цепь оказывает выраженный эффект на силу взаимодействия самоассоциированной структуры, способствуя ассоциации лираглутида и образованию гептамеров в инъекционном депо. К тому же связывание лираглутида с сывороточным альбумином и его способность формировать мицеллярные агрегаты в подкожно-жировой клетчатке способствуют продлению действия препарата *in vivo* [6]. Таким образом, период полувыведения лираглутида после подкожной инъекции составляет 13 часов [7–9], повышенная плазменная концентрация наблюдается в течение 24 часов после одного подкожного введения, стабильная концентрация препарата сохраняется после трех введений. Это свойство уникально для ацилированного аналога ГПП-1 и при-

водит к тому, что фармакокинетический профиль позволяет вводить препарат один раз в сутки [10–11].

В данном обзоре представлены данные о свойствах лираглутида, а также об эффективности и безопасности его применения у больных СД2.

Возможности применения ГПП-1 и лираглутида

ГПП-1 обладает множественным влиянием на определенные ткани и эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным эффектом является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина [13–14]. Повышенные уровни внутриклеточного цАМФ стимулируют рецепторы ГПП-1, что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β -клеток. Таким образом, цАМФ в повышенной концентрации является первичным медиатором ГПП-1-индуцированной секреции инсулина [15]. ГПП-1 также усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует β -клеточной пролиферации через активацию рецепторов ГПП-1 [16]. Он потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточных связей. В исследовании Orskov С. и соавт. было продемонстрировано, что ГПП-1 при действии *in vivo* на α -клетки вызывает снижение секреции глюкагона [14].

Улучшение гликемических показателей после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β -клеток. Испытания *in vitro* свидетельствуют о том, что β -клетки, резистентные к глюкозе, становятся “глюкозокомпетентными” после введения ГПП-1. Данный термин используется для описания функционального состояния β -клеток, чувствительных к глюкозе и в конечном счете секретирующих инсулин [17]. ГПП-1 обладает дополнительным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на поджелудочную железу и желудок. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует ее усвоению жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона [33].

Увеличение массы β -клеток и ослабление апоптоза – ценные свойства ГПП-1, представляющие особый интерес для лечения СД2, т. к. основным патофизиологическим механизмом данного заболевания является именно прогрессирующая β -клеточная дисфункция. Таким образом, основным действием ГПП-1 является снижение уровня сахара в крови. Улучшение функции β -клеток на фоне терапии лираглутидом связано с высокой гомологичностью аналога по отношению к нативному ГПП-1.

Viltsboll Т. и соавт. [21] исследовали β -клеточную функцию у 39 пациентов, 28 из которых получили 14-недельный курс терапии лираглутидом [32]. Был использован внутривенный тест толерантности к глюкозе и гипергликемический клэмп с аргинином. Показано, что при назначении двух наибольших дозировок лираглутида (1,25 и 1,9 мг) существенно увеличивались по сравнению с применением плацебо секреторная активность β -клеток и первая фаза инсулинового ответа. Через 14 недель показатели увеличения индекса НОМА-В у пациентов, получавших лираглутид в любой дозе, были существенно выше, чем у больных, получавших плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, соотношение проинсулин : инсулин значительно снизилось при приеме любой из трех дозировок лираглутида, тогда как в группе плацебо оно не изменилось ($p < 0,05$).

Улучшение функции β -клетки за счет увеличения индекса НОМА-В и снижение соотношения проинсулин : инсулин (табл. 1) показаны в исследовании LEAD-1 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) [28]. У пациентов, получавших лираглутид в комбинации с препаратом сульфонилмочевины (ПСМ), наблюдалось повышение индекса НОМА-В на 30,31 % ($p < 0,05$) в отличие от пациентов контрольной группы, получавших росиглитазон (препарат из группы тиазолидиндионов – ТЗД). Соответственно, снижение соотношения проинсулин : инсулин оказалось ниже в группе пациентов, получавших лираглутид ($p = 0,0201$). В исследовании LEAD-6 у пациентов на лираглутиде наблюдалось повышение индекса НОМА-В на 32 % в отличие от груп-

Таблица 1. Улучшение функции β-клетки на фоне терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг в качестве монотерапии и в комбинации с одним или несколькими ПССП (LEAD 1–6)

Группы сравнения	LEAD-3	LEAD-2	LEAD-1	LEAD-4	LEAD-5	LEAD-6
	монотерапия	комбинация с MET	комбинация с ПСМ	комбинация с MET + ТЗД	комбинация с MET + СМ	комбинация с MET ± СМ
Соотношение проинсулин : инсулин (абсолютные числа)						
Лираглутид против чистого фона	–	–0,12 *	–0,09 *	–0,12 *	–0,10 *	–
Лираглутид против препарата сравнения	–0,05	–0,03	–0,05 *	–	НД	–0,03
Индекс НОМА-В (Δ %)						
Лираглутид против чистого фона	–	27,75 *	34,15	21,40 *	34,00 *	–
Лираглутид против препарата сравнения	–	1,44	30,31	–	НД	29,37 *

Примечание: ПССП – пероральные сахароснижающие препараты, НД – нет данных в результате перекрестного назначения с инсулином гларгин.

MET – метформин.

* p < 0,03.

пы пациентов, получавших эксенатид (на 3 %; p < 0,0001) [26].

Закономерным результатом физиологического, глюкозозависимого воздействия как ГПП-1, так и лираглутида на функцию β-клеток является улучшение контроля гликемии. Nauck M.A. и соавт. показали, что внутривенное введение ГПП-1 (7-36) стимулировало секрецию инсулина, уменьшало секрецию глюкагона и нормализовало уровень глюкозы в плазме крови у больных СД2 с плохим контролем гликемии [4].

Для оценки эффективности ГПП-1 в лечении СД2 проанализированы результаты 6-недельного подкожного введения ГПП-1 пациентам с неудовлетворительным гликемическим контролем [11]. Показано, что средний уровень глюкозы крови и концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН) существенно снизились. При этом динамика снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) составила 1,3 %. Более того, наблюдалось торможение опорожнения желудка, снижение массы тела (предположительно из-за снижения аппетита), увеличение чувствительности к инсулину и усиление секреции β-клеток. При введении ГПП-1 не было отмечено существенных побочных эффектов.

В ранних исследованиях II фазы изучали эффективность различных доз лираглутида при назначении его 1 раз в сутки пациентам с СД2 [18–20]. В этих работах оценивалось действие низких доз лираглутида (0,045, 0,225, 0,450, 0,600 или 0,750 мг). Несмотря на то что по сравнению с плацебо лираглутид обеспечивал адекватный гликемиче-

ский контроль, полученные результаты указывали на необходимость использования более высоких доз препарата. В более позднем рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы с участием 165 пациентов с СД2 изучались эффекты монотерапии лираглутидом в дозировках 0,65, 1,25 и 1,90 мг в течение 14 недель лечения [21]. Показано, что препарат снижает уровень HbA1c по сравнению с плацебо (p < 0,0001): на фоне максимальной дозы лираглутида снижение уровня HbA1c составляло 1,75 % от исходного значения, при этом 46 % больных достигли целевого значения HbA1c < 7 % по сравнению с 5 % пациентов в группе плацебо. Показатель ГПН также снизился на 3,4 ммоль/л по сравнению с приемом плацебо (p < 0,0001). Доли пациентов, достигших целевого постпрандиального уровня сахара в крови < 10 ммоль/л (согласно рекомендации

Американской диабетической ассоциации – ADA), составляли 46, 51 и 56 % после завтрака, обеда и ужина соответственно на фоне терапии препаратом в дозе 1,9 мг. Для групп, получавших 1,9 и 1,25 мг лираглутида, число пациентов, достигавших целевого постпрандиального уровня гликемии < 10 ммоль/л после каждого приема пищи, было значительно выше, чем в группе плацебо (p < 0,05). Данные результаты подтверждают более ранние выводы, полученные в исследованиях Dejn K.B. и соавт. [22] и Magi A. и соавт. [23], об улучшении функции β-клеток при лечении лираглутидом в ходе математического моделирования трехразового питания в течение суток.

Nauck M.A. и соавт. [24] провели исследование по изучению эффектов лираглутида при его совместном назначении с метформином. В 5-недельном испытании участвовали 144 пациента с СД2. По сравнению с исходными значениями комбинация лираглутид + метформин эффективно снижала показатель HbA1c на 0,8 %, уровень ГПН – на 3,9 ммоль/л и массу тела – на 2,2 кг. В ходе данной работы не было зарегистрировано подтвержденных эпизодов гипогликемии. В дополнение к результатам предыдущих испытаний, охвативших преимущественно белое население, Seino Y. и соавт. [25] сообщили, что введение лираглутида однократно в сутки сопровождалось значительным улучшением контроля уровня гликемии по сравнению с плацебо у японцев.

На сегодняшний день уже опубликованы или находятся в печати результаты IIIа фазы клинических исследований (табл. 2) программы LEAD, состоящей из пяти рандомизированных двойных слепых контролируемых (LEAD 1–5) и одного рандомизированного открытого исследования (LEAD-6). Дизайн исследований включал сравнение действия лираглутида как с плацебо, так и с другими наиболее часто применяющимися на сегодняшний день в клинической практике сахароснижающими препаратами [12]. В программу было включено более 4000 пациентов с СД2 из 40 стран Европы, США, Южной Америки и Азии.

В программе LEAD приняли участие типичные пациенты с СД2 с уровнем HbA1c от 8,2 до 8,5 %, индексом массы тела от 30 до 33,5 кг/м², в возрасте

старше 50 лет и со стажем заболевания от 7 до 9 лет.

В исследованиях программы LEAD 1–5 (рис. 2) показано, что назначение лираглутида сопровождается стойким снижением уровня HbA_{1c} более чем на 1,6 % [26–31]. В 52-недельном исследовании LEAD-3 (монотерапия лираглутидом против глимепирида) у пациентов, прежде не получавших ПССП, на фоне терапии лираглутидом в дозах 1,2 и 1,8 мг/сут отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} на 1,2 и 1,6 % соответственно с последующим сохранением полученного результата в течение года.

В исследовании LEAD-6 проведено сравнение двух существующих агонистов рецепторов ГПП-1 – эксенатида и лираглутида. После рандомизации (1 : 1) указанные препараты назначали пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии на исходной терапии метформином и/или ПСМ. Данное 26-недельное открытое рандомизированное параллельное исследование включало 464 пациента, получавших лираглутид в дозе 1,8 мг/сут однократно или эксенатид в дозе 10 мкг 2 раза в сутки перед едой в дополнение к предшествующей ПССП-терапии (метформином и/или ПСМ) в прежних дозах. Выделенные группы значимо не различались по полово-

му составу, возрасту, исходным уровням HbA_{1c}, ГПН, систолическому и диастолическому артериальному давлению (АД), индексу массы тела, а также длительности СД и исходной сахароснижающей терапии. По итогам исследования выявлено более значительное снижение уровня HbA_{1c} на фоне терапии лираглутидом (уменьшение на 1,12 против 0,79 % на эксенатиде; $p < 0,0001$). Достоверно большее число пациентов на лираглутиде по сравнению с эксенатидом достигли целевых показателей HbA_{1c} < 7 и $\leq 6,5$ %. Значимой была также разница в снижении ГПН – на 0,6 ммоль/л на фоне эксенатида и на 1,61 ммоль/л при терапии лираглутидом ($p < 0,0001$) [26].

Важно отметить, что глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина ГПП-1 сводит к минимуму риск гипогликемий [34–35]. В ходе исследования с лираглутидом, проведенного Nauck M.A. и соавт. [24], не было зарегистрировано никаких подтвержденных эпизодов гипогликемии. В свою очередь Seino Y. и соавт. [25] также сообщили об отсутствии гипогликемических реакций. В исследовании Vilsboll T. и соавт. удалось достигнуть улучшения контроля гликемии без эпизодов гипогликемии любой тяжести [21]. Эти результаты подтверждают ранее полученные данные, а именно:

во всех исследованиях на фоне приема лираглутида прослеживался очень низкий риск легких гипогликемий (определяемых как снижение уровня глюкозы ниже 3,1 ммоль/л) и отсутствие тяжелых случаев гипогликемии, требующих принятия экстренных мер [6]. Так, в исследованиях LEAD 2–4 и LEAD-6 тяжелых эпизодов гипогликемий выявлено не было [26–31]. В исследовании LEAD-1 только у одного пациента, получавшего комбинацию лираглутида в дозе 1,8 мг и глимепирида, возникла тяжелая гипогликемия. В исследовании LEAD-5 наблюдалось шесть эпизодов тяжелой гипогликемии в группе лираглутида, не требовавших оказания посторонней помощи пациентам. В исследовании LEAD-6 частота легких гипогликемий была достоверно выше ($p = 0,0131$) на фоне терапии эксенатидом по сравнению с лираглутидом; кроме того, в группе эксенатида имели место два случая тяжелой гипогликемии.

Имеются сведения, что помимо эффективного контроля гликемии и снижения массы тела инкретиномиметики могут обеспечивать кардиопротективный эффект. Рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в ткани миокарда. Исследования, посвященные изучению мышей, лишенных рецепторов ГПП-1, выявили у них

Таблица 2. Дизайн III фазы исследования (LEAD 1–5)

Параметры	Исследования				
	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-3	LEAD-4	LEAD-5
Описание	Оценка эффективности терапии лираглутидом в комбинации с глимепиридом	Оценка эффективности терапии лираглутидом в комбинации с метформином	Оценка эффективности монотерапии лираглутидом	Оценка эффективности терапии лираглутидом в комбинации с метформином и росиглитазоном	Оценка эффективности терапии лираглутидом в комбинации с метформином и глимепиридом
Первичная конечная точка	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}
Критерий включения	Пациенты с СД2, получавшие ПССП	Пациенты с СД2, получавшие ПССП	Пациенты с СД2, лечившиеся диетой/упражнениями или ПССП	Пациенты с СД2, получавшие ПССП	Пациенты с СД2, получавшие ПССП
Длительность	6 месяцев	6 месяцев + 18 месяцев расширенного этапа исследования	12 месяцев + 12 месяцев расширенного этапа исследования	26 недель	26 недель
Число пациентов	1026	1026	702	492	570
Предшествующая терапия	Глимепирид	Метформин	Нет	Метформин + росиглитазон	Метформин + глимепирид
Препарат сравнения	Росиглитазон/плацебо	Глимепирид/плацебо	Глимепирид	Плацебо	Инсулин гларгин/плацебо

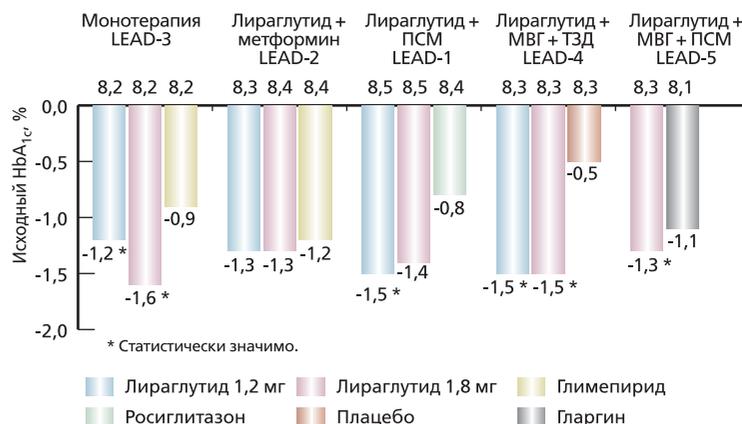
сниженную сократимость левого желудочка и диастолическую дисфункцию [36]. Испытания на собаках показали, что введение ГПП-1 может улучшить сердечную функцию у животных с сердечной недостаточностью [37], усиливая сердечный выброс. На животных с ишемией миокарда продемонстрирована способность ГПП-1 уменьшать размер инфаркта, что говорит о возможной кардиопротективной роли этого инкретина [38]. На фоне терапии лираглутидом отмечена положительная динамика маркеров сердечно-сосудистого риска: снижались уровни триглицеридов, ингибитора активатора плазминогена-1 и натрийуретического пептида типа В по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [39].

В плацебо-контролируемом исследовании снижение АД в группе, получавшей 1,9 мг лираглутида, наблюдалось достоверное и значимое снижение уровня систолического АД (САД, -7,9 мм рт. ст.) в отличие от группы плацебо ($p = 0,0023$) [32].

Интересно, что снижение АД наблюдалось уже на второй неделе назначения лираглутида. Согласно результатам трех исследований длительностью 26 недель, терапия лираглутидом, вызывая снижение САД, может улучшать профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2. Во всех исследованиях III фазы LEAD показано статистически значимое снижение САД. Наиболее выраженным оно было в группе пациентов, получавших комбинацию лираглутида в дозах 1,2 и 1,8 мг с метформином и росиглитазоном, – на 6,7 и 5,7 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$).

Дополнительным фактором уменьшения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 на фоне терапии лираглутидом является снижение массы тела, процентного соотношения жира и висцеральной жировой ткани. В основе снижения массы тела на терапии лираглутидом лежит один из эффектов нативного ГПП-1: т. к. рецепторы к ГПП-1 находятся в ядрах гипоталамуса, отвечающих за процесс насыщения, воздействие на эти рецепторы в головном мозге может влиять на пищевое поведение. У крыс введение ГПП-1 в желудочки мозга

Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} в исследованиях LEAD 1–5



способствовало уменьшению времени приема пищи и ее количества, в то время как противоположный эффект наблюдался при назначении антагонистов ГПП-1 [41–42]. Последующие испытания показали, что центральное введение агонистов рецепторов ГПП-1 вызывает уменьшение числа кратковременных приемов пищи и воды, что приводит к снижению массы тела [42–43].

В желудке ГПП-1 стимулирует также свои рецепторы, благодаря чему замедляется опорожнение желудка. Достигается это путем сложного механизма активации афферентных волокон блуждающего нерва и торможения прохождения импульса по афферентным [33]. Исследование на здоровых добровольцах показало, что при внутривенном введении ГПП-1 вызывал дозозависимое снижение скорости опорожнения желудка [28]. В результате постпрандиальный уровень глюкозы в крови снижался вплоть до базального уровня. Подъема концентрации инсулина после приема пищи не наблюдалось.

Важно подчеркнуть, что повышенный уровень ГПП-1, достигнутый в результате ингибирования ДПП-4, недостаточен для снижения массы тела. В связи с этим было высказано предположение, что только фармакологические концентрации ГПП-1, получаемые при назначении экзогенного нативного ГПП-1 и агонистов рецепторов ГПП-1, могут быть достаточными для проявления данного эффекта [44]. Показано, что лираглутид обе-

спечивает более высокий стабильный уровень ГПП-1, чем вилдаглиптин [22, 45] или эксенатид [46]. В исследовании Vilsboll T. и соавт. [21] отмечено, что по сравнению с исходными показателями пациенты, принимавшие максимальную дозу лираглутида, потеряли в среднем 2,99 кг по сравнению с 1,78 кг в группе плацебо ($p = 0,0390$).

В исследованиях LEAD 1–6 было также продемонстрировано стойкое снижение веса у пациентов, получавших различные дозы лираглутида. Так, в исследовании LEAD-3 наблюдалось снижение массы тела у пациентов, получавших лираглутид в дозах 1,2 и 1,8 мг (-2,05 и -2,45 кг соответственно, $p < 0,0001$), по сравнению с увеличением массы тела у пациентов на глимепириде (+1,12 кг). При этом снижение веса происходило уже к 16-й неделе терапии и имело стойкий эффект до окончания исследования [27]. Кроме того, у пациентов, получавших лираглутид, отмечено уменьшение окружности талии на 3,0 см в отличие от группы пациентов, получавших глимепирид (+0,4 см, $p < 0,0001$). При применении комбинации лираглутид + метформин, по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии, отмечено уменьшение висцеральной жировой ткани на 13–17 %. Снижение подкожной жировой ткани на данной терапии составило 5–9 %, что достоверно отличалось от результатов, полученных на комбинированной терапии ПСМ с метформином [47].

Необходимо отметить низкий риск возникновения побочных эффек-

тов и хорошую переносимость лираглутида. В исследовании Vilsboll T. и соавт. наиболее часто регистрировались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, при этом большинство пациентов испытывали умеренные диспепсические проблемы [21]. На тошноту жаловались $\leq 10\%$ пациентов, получавших лираглутид, и 2–3% больных из группы плацебо, при этом тошнота была умеренной и преходящей. В последнее время были представлены данные двух исследований по применению лираглутида среди населения Японии [25, 49]. Ни в одном из них не сообщалось о существенных проблемах, касающихся безопасности и переносимости препарата. В подтверждение результатов предыдущих испытаний, охвативших преимущественно белое население, Seino Y. и соавт. [25] сообщили, что наиболее частыми побочными эффектами были: гастрит – 7% (против 0% для группы плацебо) и

тошнота – 7% (2% для группы плацебо). В исследовании LEAD-6 тошнота носила транзиторный характер и уже к 5-й неделе лечения наблюдалась всего у 10% пациентов по сравнению с группой пациентов, получавших эксенатид, где тошнота персистировала в течение 20 недель [26].

В аспекте безопасности необходимо подчеркнуть, что во всех исследованиях LEAD назначение лираглутида сопровождалось крайне низкой вероятностью антителообразования (до 8,6%), что не оказывало влияния на достижение конечных точек – уровня HbA_{1c}, ГКН, массы тела [50].

Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что появление лираглутида может способствовать становлению нового терапевтического подхода к терапии СД2. Использование лираглутида в дозах 1,2/1,8 мг один раз в сутки приводит к значительному

и устойчивому улучшению гликемического контроля, что позволяет достигать целевых параметров HbA_{1c} < 7% более чем у 55% пациентов с СД2. Применение лираглутида сопровождается рядом дополнительных эффектов, таких как стойкое снижение массы тела, клинически значимое снижение САД и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. В XXI в. сложно представить оптимальную терапию СД2 без баланса между эффективным гликемическим контролем и минимизацией риска гипогликемий. С учетом необходимости патогенетического влияния на прогрессирующее снижение функции β -клеток, факторы сердечно-сосудистого риска (САД, массу тела) новый класс аналогов человеческого ГПП-1 открывает уникальные возможности в терапии СД2 уже на самом раннем этапе заболевания – при неудовлетворительном контроле гликемии на фоне диетотерапии в сочетании с метформином.

ЛИТЕРАТУРА

- Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28–38.
- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929–40.
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492–98.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741–44.
- Vilsboll T, Agero H, Krarup T, et al. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220–24.
- Vilsboll T. Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:231–37.
- Drucker D, Nauck M. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–701.
- Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1398–404.
- Agero H, Jensen LB, Elbrond B, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45:195–202.
- Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007;56:1951–59.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824–80.
- Zdravkovic M, Hale P, Le Thi TD, et al. Overview of the design of the phase 3 studies for the longacting human GLP-1 analogue liraglutide: Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD). *Diabetes* 2007;56(Suppl. 1):abstr. 2251-PO.
- Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987;211:169–74.
- Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 1988;123:2009–13.
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 2007;113:546–93.
- Drucker DJ. The biology of the incretins. *Cell Metab* 2006;3:153–65.
- Holz GG IV, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993;361:362–65.
- Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, et al. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1335–42.
- Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and

- bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016–23.
20. Harder H, Nielsen L, Tu DT, et al. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1915–21.
 21. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1608–10.
 22. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and a- and b-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187–94.
 23. Mari A, Degn K, Brock B, et al. Characterisation of beta-cell function improvement by liraglutide: modelling analysis of 24-h tests. *Diabetes* 2006;55(Suppl. 1):A124, abstr. 522-P.
 24. Nauck MA, Homspesch M, Filipczak R, et al. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:417–23.
 25. Seino Y, Kaku K, Nishijima K, et al. Once daily dosing of the long acting GLP-1 analog liraglutide significantly improves glycaemic control by reducing both fasting and post-prandial glucose levels in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(Suppl. 1):abstr. 0520-P.
 26. Blonde L, et al. Liraglutide: superior glycemic control versus exenatide when added to metformin and/or SU in type 2 diabetes. *Can J Diab* 2008;32(Suppl.):abstr. 107.
 27. Garber A, et al. *Lancet* 2008;DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61246–5.
 28. Marre M, et al. *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):13-OR.
 29. Nauck M, et al. *Diabetes Care* 2008;in press.
 30. Russell-Jones D, et al. *Diabetes* 2008a;57(Suppl. 1):A159, abstr. P536.
 31. Zinman B, et al. *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):359, abstr. 898.
 32. Vilsboll T, Brock B, Perrild H, et al. Liraglutide, a oncedaily human GLP-1 analogue improves beta-cell function and arginine stimulated insulin secretion at hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25:152–56.
 33. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409–39.
 34. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE, et al. Dipeptidylpeptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993;214:829–35.
 35. Fehmann HC, Hering BJ, Wolf MJ, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on hormone secretion from isolated human pancreatic islets. *Pancreas* 1995;11:196–200.
 36. Gros R, You X, Baggio CC, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242–52.
 37. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955–61.
 38. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146–51.
 39. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide treatment, blood pressure and biomarkers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: 14 weeks monotherapy study. *Diabetes* 2006;55(Suppl. 1):abstr. 2007-PO.
 40. Colagiuri S, et al. *Diabetologia* 2008;51(Suppl. 1):S360, abstr. 899.
 41. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagonlike peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69–72.
 42. Tang-Christensen M, Larsen PH, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271:R848–R856.
 43. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999;140:244–50.
 44. Bose A, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146–51.
 45. Mari A, Sallas WM, He YL. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4888–94.
 46. Jonker D, Toft AD, Kristensen P, et al. Pharmacokinetic modelling of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide in healthy volunteers and comparison to exenatide. *Diabetes* 2007;56(Suppl. 1):abstr. 0605-P.
 47. Jendle J, et al. *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):P106.
 48. Nauck MA, Niedereichholz U, Etter R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy volunteers. *Am J Physiol* 1997;273:E981–E988.
 49. Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of once-daily GLP-1 analogue liraglutide in healthy Japanese subjects. *Diabetes* 2007;56(Suppl. 1):abstr. 2131-PO.
 50. LEAD1,2,3,4,5 meta-analysis of antibody formation; Novo Nordisk, Data on file.