

Первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1: эффекты лираглутида по данным клинических исследований

Аметов А.С., Камынина Л.Л.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор — академик РАМН Л.К.Мошкетова)

В обзоре представлен анализ результатов клинических исследований по эффективности и безопасности применения аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида, а также перспективы его клинического использования.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретин, ГПП-1, лираглутид

First GLP-1 analog liraglutide: the result of clinical trials on efficacy

Ametov A.S., Kamynina L.L.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This review analytically considers the results of clinical trials on efficacy and safety and clinical perspectives of GLP-1 analog liraglutide

Key words: diabetes mellitus, incretin, GLP-1, liraglutide

Лираглутид представляет собой синтетический аналог нативного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека, на 97% гомологичный ему по аминокислотной последовательности и оказывающий идентичный гликемический и инсулинотропный эффект. Время полувыведения препарата составляет 8–13 часов в сравнении с 2 минутами у нативного ГПП-1, что позволяет вводить лираглутид 1 раз в сутки независимо от приема пищи в любое фиксированное (выбранное самим пациентом) время. Уникальное строение лираглутида предопределяет двойной путь выведения — печенью и почками, в связи с чем его можно использовать даже у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и начальными стадиями хронической болезни почек.

Лираглутид используется в клинической практике под торговым названием Виктоза® (Ново Нордиск, Дания). В настоящее время препарат зарегистрирован в США, Японии и ряде европейских стран, включая Россию для терапии пациентов сахарным диабетом 2 типа (СД2), не получающих инсулин.

Клинические исследования с участием лираглутида

В настоящее время в мире зарегистрировано 44 рандомизированных клинических исследования (20 из них уже завершены), оценивающих эффективность лираглутида в виде моно- и комбинированной сахароснижающей терапии. Детальное описание результатов исследований и их исчерпывающие метаанализы представлены в многочисленных отечественных [1–5] и зарубежных [6–17] публикациях, число которых все увеличивается. Накопленная мощная доказательная база позволяет рассматривать лираглутид в качестве контрольного препарата при изучении длительно действующих инкретиновых препаратов.

Данные программы шести клинических исследований III фазы «Эффекты и Действие Лираглутида при Диабете» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD)), сравнивающих лираглутид с плацебо, пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), инсулином (LEAD-1–LEAD-5) и эксенатидом (LEAD-6), уже раскрыты. Программа LEAD оценивает эффективность лираглутида практически на всех этапах терапии СД2 — от стартового назначения сахароснижающей терапии до использования при неэффективности комбиниро-

ванной пероральной сахароснижающей терапии. Структура исследований LEAD представлена на рис.1.

В исследованиях LEAD-1–LEAD-6 приняли участие 6800 пациентов из 51 страны (терапию лираглутидом получали 4445 лиц). Первоначально планируемая продолжительность исследований по программе LEAD составила 26–52 недели, впоследствии было принято решение о пролонгации исследований LEAD-3 и LEAD-6. В качестве первичной конечной точки рассматривается уровень HbA_{1c}, вторичных — доля пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} (<7,0% и ≤6,5%), уровня гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ). Оценивали 7-точечный профиль самоконтроля гликемии, массу тела, липидный профиль, функцию β-клеток, уровень глюкагона, систолическое артериальное давление (САД). Оценивались и ключевые параметры безопасности — переносимость, частота развития легких и тяжелых гипогликемий, уровень кальцитонина в крови. Особый интерес представляет оценка комбинированных критериев эффективности.

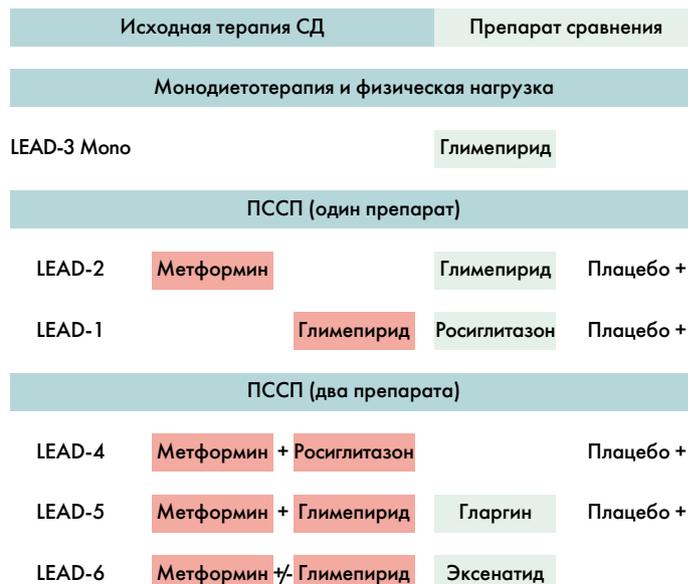


Рис. 1. Структура исследований программы LEAD

Лираглутид и стартовая терапия СД2

Общепризнано, что при назначении стартовой терапии СД2 предпочтительным является выбор препаратов, не истощающих функцию β -клеток, способствующих снижению массы тела и действующих максимально физиологично. С учетом этого лираглутид был исследован как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином – препаратом выбора в лекарственном управлении СД2.

Монотерапия лираглутидом (1,8 и 1,2 мг/сут) на протяжении 52 недель (исследование LEAD-3) вызвала более значимое снижение HbA_{1c} (-0,84% и -1,14% соответственно) в сравнении с монотерапией глимепиридом (-0,51%). На фоне применения лираглутида уровень HbA_{1c} значимо снижался уже в течение первых 8–12 недель терапии, при этом более значительно – у лиц, придерживавшихся до назначения лираглутида монодиетотерапии. При терапии лираглутидом в дозах 1,2, 1,8 мг/сут и глимепиридом целевого уровня показателя $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ достигли 43, 51 и 28% пациентов соответственно, а уровня $HbA_{1c} < 7\%$ – 28, 38 и 16% соответственно. Снижение ГН до стабильно низких значений было достигнуто уже через 2 недели при введении лираглутида и через 4 недели – при приеме глимепирида. К 52 неделе исследования при введении лираглутида 1,2, 1,8 мг/сут и глимепирида ГН составила 8,65, 8,25 и 9,27 ммоль/л соответственно. ГН в пределах 5,0–7,2 ммоль/л зафиксирована у 37,0 и 41,4% пациентов, получавших лираглутид 1,2, 1,8 мг/сут соответственно, и у 22,2% – глимепирид ($p \leq 0,0001$). Во всех подгруппах отмечено снижение ППГ. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровень глюкагона натощак значимо снизились при введении лираглутида (прием глимепирида вызвал повышение этих показателей). Среднее артериальное давление не изменилось в рассматриваемых трех подгруппах, однако снижение САД оказалось более выраженным в случае терапии лираглутидом и носило дозозависимый характер. В группе лираглутида было установлено снижение массы тела и, напротив, ее увеличение – в группе

глимепирида. Снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом, зафиксированное к 16 неделе, сохранялось до окончания исследования [19]. Наблюдение за пациентами, получавшими монотерапию лираглутидом, в течение последующего года после завершения LEAD-3 свидетельствовало о долгосрочном и стабильном снижении HbA_{1c} , ГН и массы тела [7]. Можно полагать, что продление сроков исследования LEAD-3 на 4 года позволит подтвердить безопасность лираглутида и выявить группы пациентов, наилучшим образом отвечающих на терапию.

Лираглутид в составе комбинированной пероральной сахароснижающей терапии

Лечение традиционными ПССП (препаратами сульфонилмочевины и глитазонами) считается достаточно эффективным, однако сопряжено с повышенным риском развития гипогликемических состояний и увеличением массы тела. Показано, что добавление лираглутида к ПССП сопровождается быстрым (в течение первых 8 недель) снижением HbA_{1c} , ГН, ППГ, а также массы тела, что способствует оптимизации лечения у тучных пациентов с СД2 [8].

В исследовании LEAD-2 оценивалась эффективность комбинированной терапии лираглутидом и метформином. Установлено, что назначение лираглутида пациентам, уже получающим метформин, в сравнении с глимепиридом приводит наряду с сопоставимым улучшением гликемических параметров (HbA_{1c} , ГН, ППГ) также и к значительному снижению массы тела [9].

В другом 16-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании комбинации лираглутида приняли участие проживающие на территории Китая, Южной Кореи и Индии 929 этнических пациентов азиатской популяции с незначительным избытком массы тела (25–26 кг/м²), получавшие до включения в исследование 1 или 2 сахароснижающих препарата (за исключением метформина). К концу исследования терапия глимепиридом и лираглутидом привела к сопоставимому улучшению гликемического контроля (снижение HbA_{1c} (на 1,2–1,7%), ГН, ППГ). Однако именно лираглутид ассоциировался со снижением массы тела, САД и 10-кратным уменьшением риска развития гипогликемии (рис. 2) [18].

Результаты исследования LEAD-4, целью которого была оценка эффективности терапии лираглутидом дополнительно к уже применявшейся комбинации «росиглитазон + метформин», убедительно подтвердили возможность улучшения гликемического контроля при добавлении лираглутида (рис. 3). Так, уровень HbA_{1c} существенно снизился к 12 неделе исследования (независимо от применяемой дозы) и оставался стабильным до его окончания. При этом уже к 8 неделе исследования отмечалось значимое снижение массы тела, более существенное – при применении лираглутида в дозе 1,8 мг/сут.

Лираглутид или стартовая инсулинотерапия?

В открытом клиническом исследовании LEAD-5 продолжительностью 26 недель была проведена сравнительная оценка стартовой инсулинотерапии (с помощью базального инсулина гларгина) и лираглутида у пациентов с СД2, не достигших контроля на фоне комбинированной пероральной сахароснижающей терапии метформином (1 г/сут) и глимепиридом (4 мг/сут). Лучший гликемический контроль был достигнут в группе пациентов, получавших лираглутид, а не инсулинотерапию (снижение HbA_{1c} на 1,33% и 1,1% соответственно) (рис. 4а). При этом значимых различий в уровне ГН и ППГ и риске развития гипогликемий при лечении лираглутидом и инсулином гларгин зафиксировано не было.

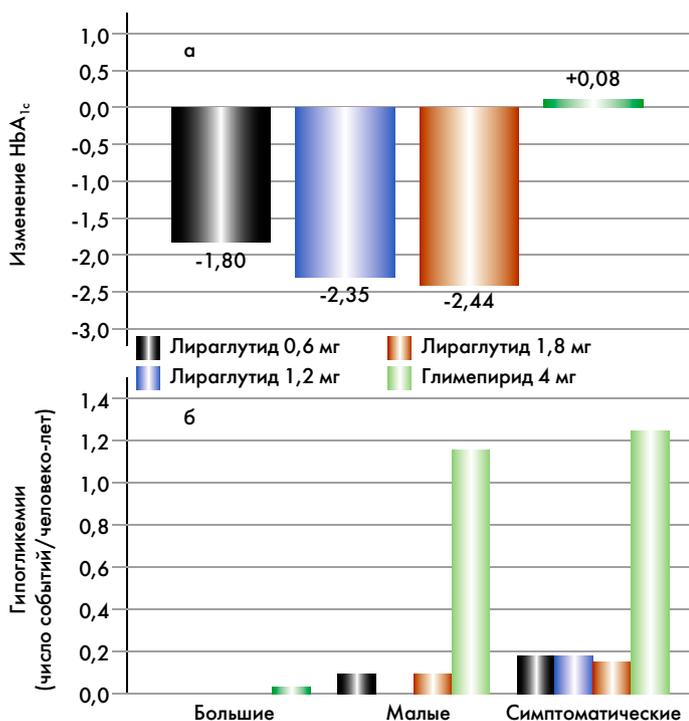


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} (а) и частота развития гипогликемий (б) на фоне терапии лираглутидом в сравнении с глимепиридом ($p < 0,0001$ во всех случаях) [8]

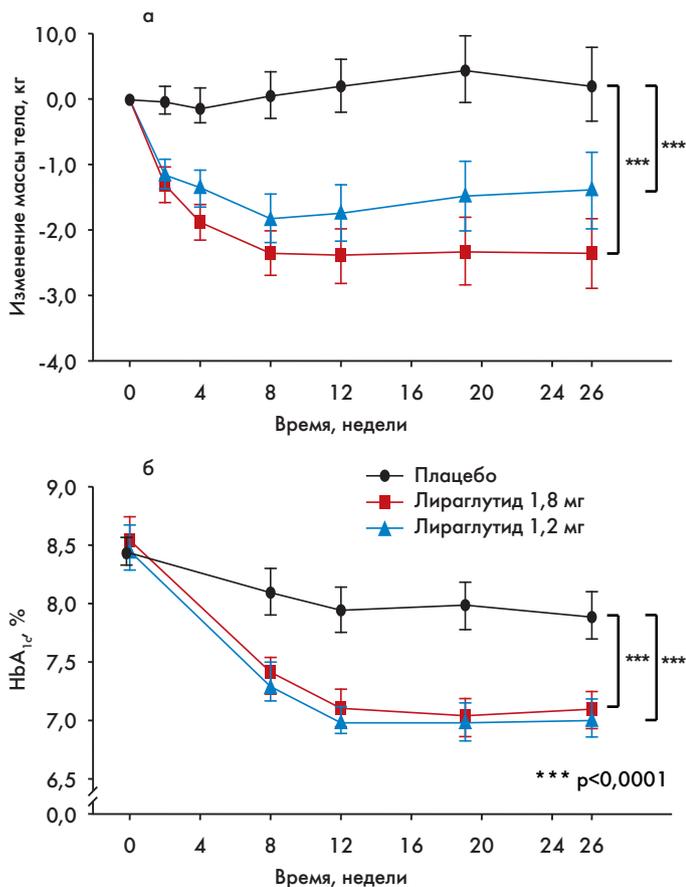


Рис. 3. Динамика массы тела (а) и уровня HbA_{1c} (б) при назначении лираглутида в дополнение к комбинации метформин + росиглитазон (LEAD-4) [11]

Дополнительно к положительному влиянию на гликемический контроль терапия лираглутидом вызвала значительное снижение массы тела (-1,8 кг) в сравнении с инсулином гларгин, применение которого, напротив, сопровождалось увеличением массы тела на 1,6 кг (рис. 4б).

Таким образом, в случае неэффективности пероральной сахароснижающей терапии лираглутид может служить достойной альтернативой стартовому назначению инсулина продленного действия.

LEAD-6. Данное исследование, завершающее программу LEAD, было предпринято для сравнительной оценки эффективности гликемического контроля при назначении лираглутида и инкретиномиметика эксенатида пациентам с СД2, уже получавшим максимально переносимые дозы метформина и/или препаратов сульфонилмочевины и не достигших удовлетворительного гликемического контроля.

В течение первых 26 недель исследования действие, оказываемое инкретинами, способствовало прогрессивному улучшению гликемического контроля. Снижение уровня HbA_{1c} составило 1,16% у пациентов, получавших лираглутид, и 0,87% при введении эксенатида (p<0,001). Инкретины способствовали также достижению целевых значений HbA_{1c} (в 54% случаев при назначении лираглутида и 43% – эксенатида, p<0,05). В этой части исследования было выявлено сопоставимое снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом и эксенатидом (на 3,2 кг и 2,9 кг соответственно, p=0,2235). Впоследствии исследование LEAD-6 было продлено до 52 недель, дизайн предусматривал две ветви – продолжение терапии лираглутидом (200 пациентов), а также его назначение 186 пациентам, ранее получавшим эксенатид. Контрольные группы «продолжение терапии эксенатидом» и «перевод с лираглутида на эксенатид»

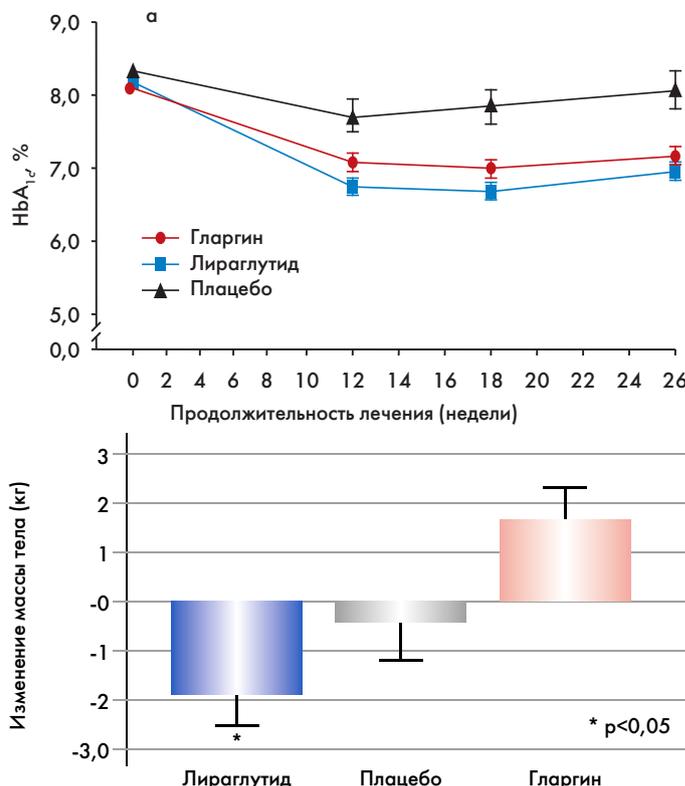


Рис. 4. Динамика уровня гликированного гемоглобина (а) и массы тела (б) при назначении лираглутида, инсулина гларгин и плацебо в дополнение к пероральной сахароснижающей терапии метформин + глимепирид [12]

в расширенной фазе исследования LEAD-6 не были предусмотрены. Установлено, что назначение лираглутида в течение 26 недель пациентам, ранее получавшим терапию эксенатидом, способствовало дальнейшему улучшению гликемического контроля (уменьшение HbA_{1c} на 0,32%, ППГ – на 0,9 ммоль/л), а также сопровождалось дополнительным снижением массы тела (на 0,9 кг) и САД (на 3,8 мм рт. ст.).

Данные ковариационного анализа подтвердили, что изменение HbA_{1c} не зависело от сопутствующей терапии, индекса массы тела (ИМТ), страны, пола, этнического происхождения и возраста пациента. Динамика снижения уровня HbA_{1c} характеризовалась сопоставимым дозозависимым эффектом при использовании обоих инкретинов, а наибольшее снижение (-2,4% и -1,2% в случае применения лираглутида и эксенатида соответственно) отмечалось у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c}, превышавшим 10%.

Исследование LEAD-6 позволило выявить и некоторые особенности действия исследованных инкретинов. Так, лираглутид оказывал более выраженное влияние на снижение ГН (-1,61 ммоль/л в сравнении с -0,60 ммоль/л при введении эксенатида; p<0,0001). В свою очередь, эксенатид в большей мере влиял на ППГ после утреннего и вечернего приемов пищи, синхронизированных с инъекцией эксенатида (завтрак -1,33 ммоль/л; p<0,0001; ужин -1,01 ммоль/л; p=0,0005), в то время как уровни ППГ в послеобеденное время были сопоставимыми в обеих группах. Динамика уровня инсулина составила 12,43 пмоль/л в случае назначения лираглутида и -1,38 пмоль/л – при введении эксенатида (p=0,0355); индекс НОМА-В изменился на 32,12% и 2,74% соответственно (p<0,0001) [13].

Тенденция изменений показателей липидного спектра на фоне терапии различными агонистами ГПП-1 была сопоставимой. Однако лираглутид в большей степени способствовал снижению гипертриглицеридемии и уровня свободных жирных

Таблица 1

Улучшение функции β -клеток в зависимости от используемого сахароснижающего препарата (данные программы LEAD [14])		
Терапия	Δ НОМА-В, %	Δ П/И
Лираглутид 1,8 мг 1 р/сут (n=1363)	35,1	-0,08
Лираглутид 1,2 мг 1 р/сут (n=896)	31,7	-0,08
Росиглитазон 4 мг 1 р/сут (n=231)	9,5**	-0,01 *, ^{††}
Глимепирид 2–4 мг 1 р/сут (n=490)	31,8	-0,02 *, ^{††}
Эксенатид 10 мкг 2 р/сут (n=231)	5,7*	-0,10
Плацебо (n=524)	7,4*, [†]	0,03 *, [†]

* $p < 0,0001$ и ** $p < 0,05$ в сравнении с лираглутидом 1,8 мг/сут;
[†] $p < 0,0001$ и ^{††} $p < 0,001$ в сравнении с лираглутидом 1,2 мг/сут

кислот, а также приводил к менее выраженному повышению уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Назначение лираглутида характеризовалось большей комплаентностью пациентов вследствие удобства однократного введения препарата и удовлетворенностью лечением по опроснику DTSQs.

Лираглутид и функция островковых клеток поджелудочной железы

Непосредственная оценка функции островковых клеток возможна только в исследованиях *in vitro* и в экспериментальных моделях СД2 *in vivo*. Основные характеристики функциональной активности β -клеток оцениваются в клинических исследованиях с помощью гомеостатической модели НОМА-В, соотношения проинсулин/инсулин (П/И), первой и второй фаз секреции инсулина в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста.

Vilsboll T. и соавт. [19] продемонстрировали улучшение первой фазы секреции β -клеток при введении лираглутида пациентам с СД2 в течение 14 недель в дозе 1,25 и 1,9 мг/сут на 118% и 103% соответственно, а также аргинин-стимулированной секреции инсулина – на 114% и 94% соответственно. Согласно данным метаанализа исследований программы LEAD, выполненных группой Matthews D.B. (табл. 1), лираглутид способствует улучшению как индекса НОМА-В (на 40–71%), так и соотношения И/П, и это может свидетельствовать о способности лираглутида восстанавливать функциональную активность β -клеток поджелудочной железы.

Более выраженное положительное влияние на функциональную активность β -клеток наблюдается у пациентов с исходно более сохранной функцией β -клеток.

Так, отмечено более значимое улучшение индекса НОМА-В при введении лираглутида в сравнении с плацебо и росиглитазоном (LEAD-1), сопоставимое с приемом глимепирида (LEAD-2). Изменение НОМА-В было более выражено в случае применения лираглутида по сравнению с эксенатидом.

Сопоставимое изменение НОМА-В при приеме глимепирида нивелировалось более низким соотношением П/И при постоянной, в отличие от глюкозозависимой на фоне введения лираглутида, секреции инсулина [14].

При сравнении терапии лираглутидом и эксенатидом выявлено достоверное повышение уровня инсулина натощак (12,43 пмоль/л и -1,38 пмоль/л; $p < 0,0355$) и НОМА-В (32,12% и 2,74%; $p < 0,0001$) в группе лираглутида. Зарегистрировано сопоставимое снижение уровня глюкогона натощак, более выраженное в группе лираглутида (-19,44 нг/л и -12,33 нг/л соответственно; $p = 0,1436$) [13].

Лираглутид и трансплантация β -клеток поджелудочной железы

В исследованиях *in vitro* добавление лираглутида к культуре β -клеток поджелудочной железы человека сопровождалось снижением скорости клеточного апоптоза и увеличением глюкозо-зависимого высвобождения инсулина и процента «восстановившихся» β -клеток. В эксперименте подтвержден цитопротективный и противовоспалительный эффект лираглутида при использовании его до и после трансплантации β -клеток. Учитывая полученные результаты, предложено внести лираглутид в клинический протокол трансплантации β -клеток у человека.

Положительные негликемические эффекты лираглутида

Снижение массы тела ассоциируется с уменьшением количества жировой ткани (подкожное и висцеральное депо). Во всех исследованиях LEAD зафиксировано снижение массы тела на фоне применения лираглутида (за исключением применения лираглутида в дозе 1,2 мг/сут в комбинации с препаратами сульфамочевины в исследовании LEAD-1) (рис. 5). Снижение массы тела происходило в течение первых 16 недель терапии лираглутидом, после чего ИМТ оставался стабильным. Отмечено также снижение содержания общего жира, преимущественно – его абдоминального депо, что сопровождалось уменьшением окружности талии и процентного содержания висцерального жира (данные двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) (рис. 6). Потеря веса была большей при

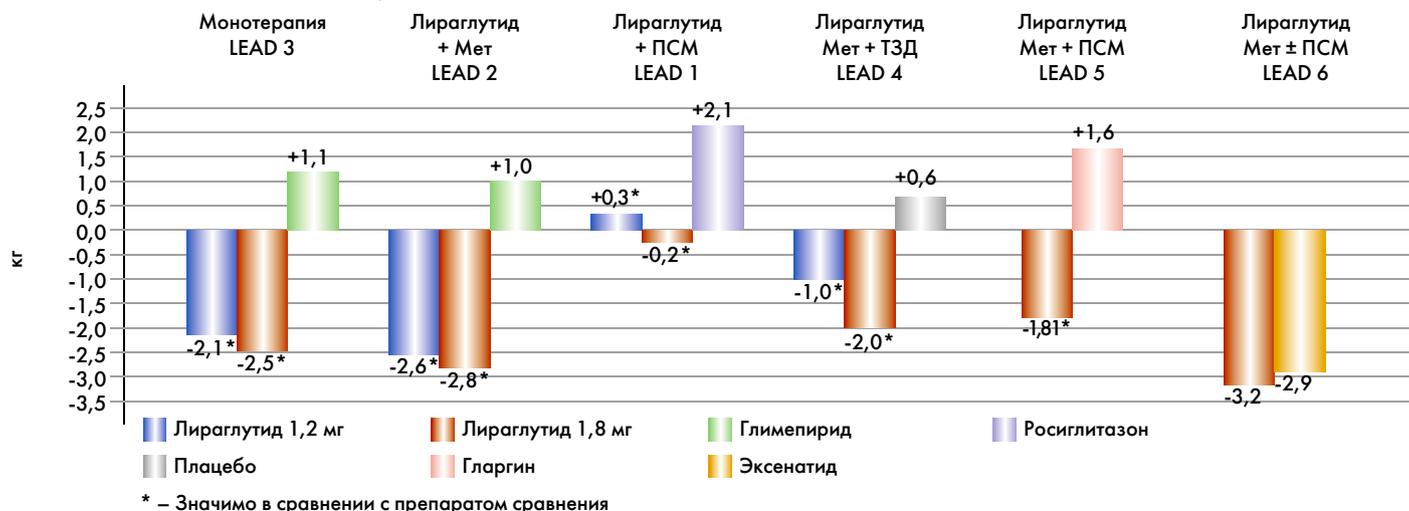


Рис. 5. Снижение массы тела при введении лираглутида в исследованиях программы LEAD [9–13, 15]



Рис. 6. Динамика количества висцерального и подкожного жира через 26 недель введения лираглутида (LEAD-2) [16]

более высоком значении ИМТ. Ковариационный анализ данных LEAD подтвердил, что снижение массы тела не связано с развитием гастроинтестинальных нежелательных эффектов [6]. Быстрое, стабильное и значительное снижение массы тела при лечении страдающих ожирением пациентов СД2, а также результаты клинического исследования II фазы, в котором приняли участие имеющие ожирение добровольцы, позволяют рассматривать лираглутид не только как препарат, используемый для лечения диабета, но и позиционировать его для медикаментозной терапии ожирения.

Изменение пищевого поведения, с одной стороны, обусловлено замедлением эвакуации желудочного содержимого, с другой – включением еще недостаточно изученных центральных механизмов действия лираглутида. У мышей с индуцированным ожирением и инсулинорезистентностью введение лираглутида сопровождается значительным сокращением объема потребляемой пищи, улучшением ГН и гликемического контроля.

Снижение САД. Выявлено снижение САД на 8 мм рт. ст. при введении 1,8 мг/сут лираглутида в сравнении с группой плацебо [20]. В исследовании LEAD-1 зафиксировано более значимое снижение САД на фоне введения лираглутида в дозах 1,8 мг/сут и 1,2 мг/сут в сравнении с группой росиглитазона (-2,81, -2,56 и -0,93 мм рт. ст. соответственно). Добавление лираглутида к комбинации метформина и росиглитазона (LEAD-4) вызывает снижение САД на 4,7 мм рт. ст. уже через 2 недели и на 6,7 мм рт. ст. – через 26 недель применения. Метаанализ LEAD-1-6, выполненный с помощью ковариационного анализа, продемонстрировал, что положительный эффект, оказываемый лираглутидом на снижение САД, не зависит от предшествующей гипотензивной терапии. Механизм снижения САД на фоне введения лираглутида еще не раскрыт, однако известно, что введение нативного ГПП-1 усиливает натрийурез [12].

Снижение гипертриглицеридемии. Зарегистрировано снижение уровня триглицеридов на 22% при введении 1,8 мг/сут лираглутида по сравнению с плацебо. В исследовании LEAD-1 продемонстрировано снижение уровня триглицеридов при комбинированной терапии лираглутидом (1,2 и 1,8 мг/сут) и глимепиридом, а также увеличение степени выраженности гипертриглицеридемии в группе пациентов, получавших росиглитазон (4 мг/сут). Завершена I фаза клинического исследования, предпринятого с целью изучения динамики постпрандиальной триглицеридемии в течение 8-часового периода после введения лираглутида.

Снижение маркеров кардиоваскулярного риска. ГПП-1 оказывает положительное воздействие на состояние миокарда и эндотелиальную дисфункцию. В рандомизированном клиническом исследовании, в котором приняли участие 165 пациентов с СД2 (ИМТ 28,9–31,2 кг/м², HbA_{1c} 8,1–8,5%), получавших лираглутид (0,65, 1,25, 1,9 мг/сут) или плацебо в течение 24 недель, про-

демонстрировано значительное снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и мозгового натрийуретического пептида, а также – незначительное, но дозозависимое снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). ИАП-1 и вчСРП рассматриваются как основные биомаркеры воспаления, ассоциированные с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Уровень ИАП-1 на фоне введения лираглутида снижается, что угнетает процессы тромбообразования и обуславливает меньший риск развития атеросклероза [20].

Увеличение продукции оксида азота (NO). Лираглутид дозозависимо увеличивает продукцию NO в культуре HUVEC (Human umbilical vein endothelial cells), потенцируя активность эндотелиальной NO-синтазы, а также оказывает супрессивный эффект на активацию ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимую экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный ответ, и молекул клеточной адгезии (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1 и хемоаттракционный белок моноцитов-1). Данные явления объясняют вазопротективные и противовоспалительные свойства лираглутида, наблюдаемые у пациентов с СД2 [21].

Улучшение кардиальной функции после острого инфаркта миокарда и чрескожной коронарной ангиопластики отмечается на фоне введения агонистов P₁-ГПП-1. Однако до настоящего времени патогенетический механизм улучшения последствий ишемии миокарда остается не уточненным. В экспериментальной модели введение лираглутида значительно сокращает зону некроза в сравнении с группой контроля (зона некроза от окружности левого желудочка составила 20,9±1,7% в сравнении с 28,8±3,3% в контроле, p=0,02) (рис. 7а). Более того, гипертрофия миокарда, выражаемая отношением массы сердца к массе тела (МС/МТ), также была значительно ниже при вве-

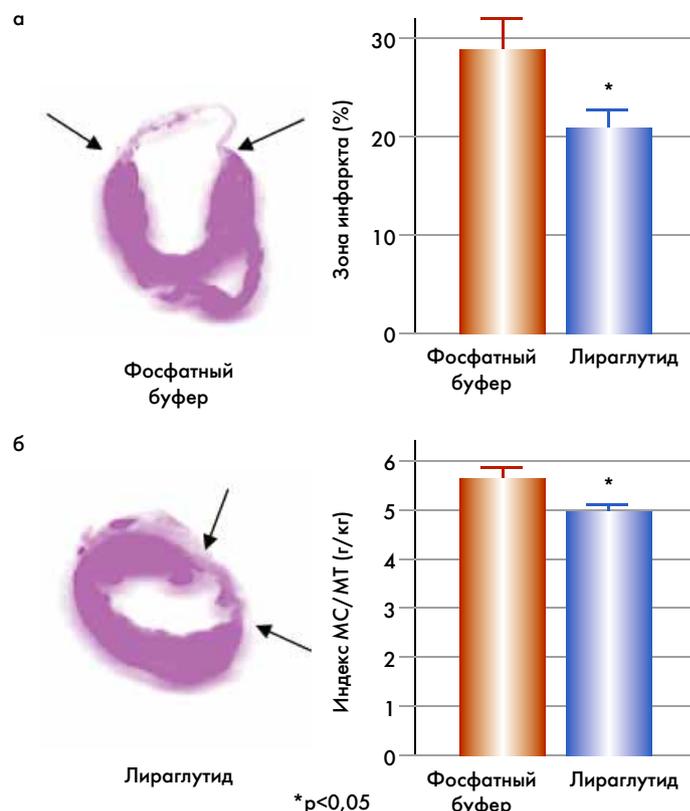


Рис. 7. Влияние введения лираглутида в течение 28 дней на размер зоны экспериментального инфаркта миокарда (а) и массу сердца (б) мышей линии С57BL/6 в сравнении с фосфат-буферным контролем. МС/МТ – отношение массы сердца к массе тела (г/кг) [22]

дении лираглутида (рис. 7б). Отмечено улучшение систолической функции левого желудочка. Полагают, что лираглутид ингибирует каспазный путь, вызывающий апоптоз [22].

Оценка безопасности лираглутида

Гастроинтестинальные нежелательные эффекты (диарея, запоры, тошнота, рвота) при применении лираглутида, по интенсивности оцениваемые как «слабые» и «умеренные», встречаются редко, носят дозозависимый транзиторный характер и обусловлены ингибированием скорости опорожнения желудка [8]. Учитывая это, при старте терапии лираглутидом предусматривается 2-недельная титрация дозы 0,6→1,2→1,8 мг/сут, предупреждающая развитие нежелательных гастроинтестинальных явлений.

Антителообразование. Титр антител к лираглутиду оценивался в исследованиях LEAD-1 и LEAD-4-6. При терапии лираглутидом, обладающим максимальной степенью гомологичности с нативным ГПП-1, образование антител к препарату выявлено лишь в 9–13% и не вызывает «эффекта ускользания» терапевтического действия.

Гипогликемические состояния при введении лираглутида встречаются редко даже у пациентов, одновременно получающих производные сульфонилмочевины. В группе монотерапии лираглутидом риск развития гипогликемии соответствовал группе плацебо, а степень выраженности гипогликемии расценивалась как легкая. В клинической практике перед назначением лираглутида пациентам, использующим препараты сульфонилмочевины, рекомендуется минимизация дозы секретагога, так как именно он вносит основной вклад в развитие гипогликемии [10].

Панкреатит. Известно, что у пациентов с СД2 и ожирением риск развития панкреатита в 2,2 раза превышает риск в общей популяции. В исследованиях LEAD-1-6 на фоне терапии лира-

глутидом в 5 наблюдениях диагностирован острый панкреатит, в двух – обострение хронического, и в одном наблюдении данное осложнение зарегистрировано на фоне приема препарата сравнения (2,2 в сравнении с 0,6 случаев на 1000 пациенто-лет). В исследовании LEAD-1 у 5 пациентов, страдающих хроническим панкреатитом до включения в исследование, обострения на фоне введения лираглутида зафиксировано не было [18].

Гиперплазия С-клеток и медулярный рак щитовидной железы. В экспериментальных моделях СД2 у грызунов, имеющих высокую экспрессию Рц-ГПП-1 в С-клетках, лираглутид способствовал их гиперплазии и развитию медулярного рака щитовидной железы. У человека, как и других приматов, количество Рц-ГПП-1 на С-клетках незначительное. По данным 2-летнего мониторинга в программе LEAD, уровень кальцитонина не отличался от популяционного.

Комбинированные критерии в программе LEAD

Большинство пациентов, участвующих в программе LEAD, страдают СД2 в сочетании с избыточной массой тела или ожирением, а также артериальной гипертензией. В связи с коморбидностью СД2 введены комбинированные конечные точки, учитывающие наряду с гликемическим контролем положительную динамику внегликемических эффектов. Устранение и профилактика факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений СД2, вносящих наибольший вклад в структуру затрат, а также повышение приверженности к лечению позволит минимизировать текущие и долговременные социально-экономические затраты.

Комбинированный критерий «гликемический контроль, артериальное давление и масса тела» оценивает число пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, САД < 135 мм рт. ст. и не увеличивших массу тела. Тучные па-

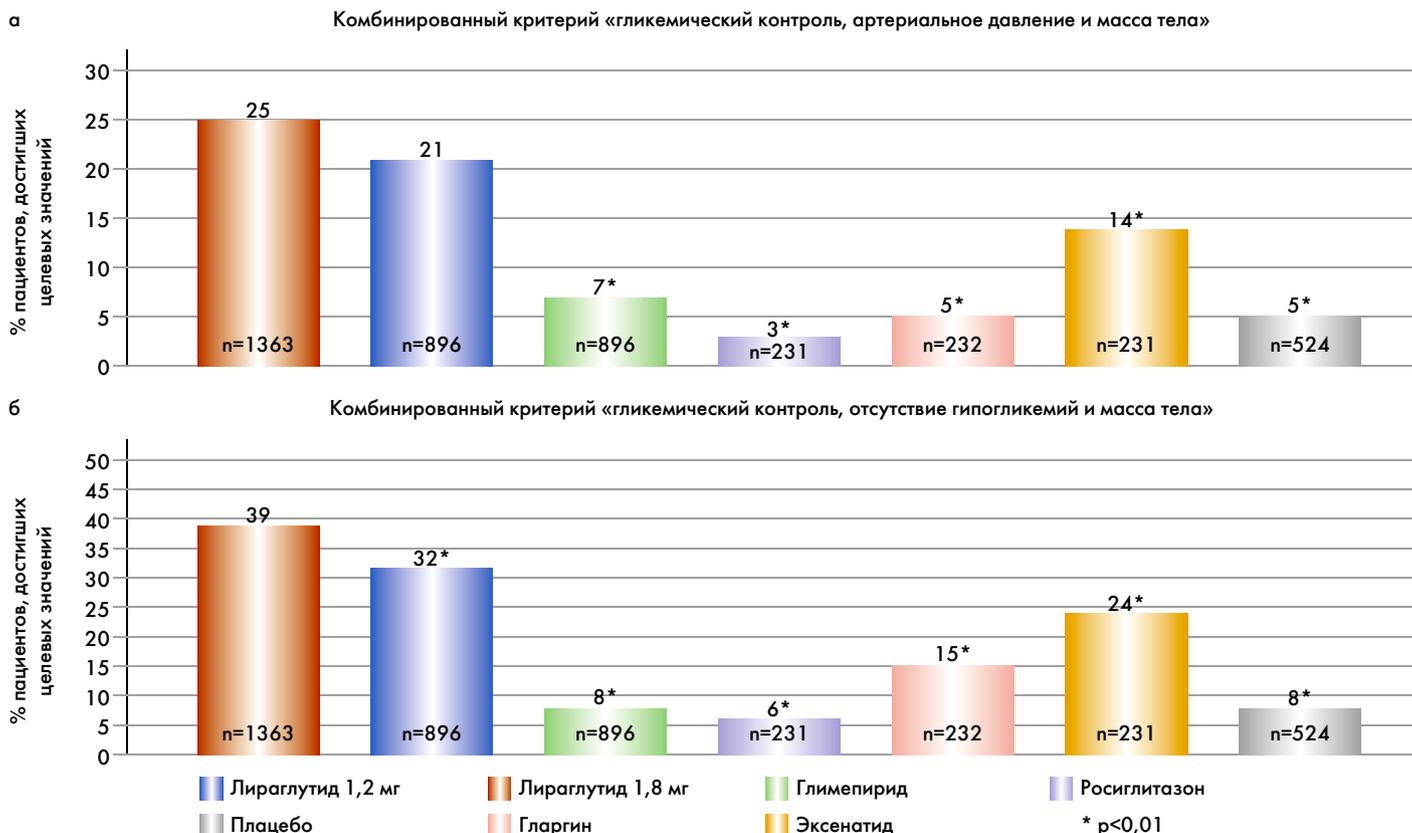


Рис. 8. Число пациентов, достигших комбинированных конечных точек по данным исследований программы LEAD: (а) $HbA_{1c} < 7,0$ ммоль/л, САД < 135 мм рт.ст., отсутствие увеличения массы тела; (б) $HbA_{1c} < 7,0$ ммоль/л, отсутствие гипогликемий и увеличения массы тела [17]

циенты с ожирением доминируют в структуре СД2, и именно для них актуален выбор препарата, улучшающего гликемический контроль без увеличения массы тела и повышения артериального давления. При использовании лираглутида в дозе 1,8 мг/сут каждый четвертый пациент достиг целевых значений. Лираглутид в дозе 1,2 мг/сут продемонстрировал несколько меньший процент таких пациентов, однако обе дозировки лираглутида значительно превосходили эффективность всех препаратов сравнения. Установлено, что вероятность успешного исхода при введении лираглутида оказывается в 11 раз большей ($p < 0,01$) (рис. 8а).

Комбинированный критерий «гликемический контроль, гипогликемии и масса тела» оценивает число пациентов, до-

стигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без развития гипогликемий (т.е. безопасного достижения гликемического контроля, не вызывающего снижения приверженности к терапии) и увеличения массы тела. Использование обеих терапевтических дозировок лираглутида является эффективным, вероятность успешного исхода на порядок превышает таковую при применении других препаратов сравнения ($p < 0,01$) (рис. 8б).

Необходимо отметить, что в настоящее время продолжается ряд клинических исследований, оценивающих на основе доказательной медицины все новые грани многостороннего действия лираглутида. После завершения клинических исследований будут подготовлены публикации, аналитически обобщивающие расширенную доказательную базу лираглутида.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Виктоза®(ЛИРАГЛУТИД): первый аналог человеческого ГПП-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа Практическое руководство для врачей. – М.: Дипак, 2010. – 48 с.
2. Шестакова М.В. Лираглутид – возможности комплексного терапевтического подхода в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2010. – Спецвыпуск. – С. 3–6.
3. Галстян Г.Р. Клинические аспекты использования первого аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 длительного действия - лираглутида при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2010. – Спецвыпуск. – С. 7–10.
4. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Перспективы применения первого аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1, лираглутида, в терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Фарма-тека. – 2009. – № 3. – С. 7–23.
5. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Роль и место первого человеческого аналога ГПП-1 лираглутида в практике эндокринолога // Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – М.: GEOTAP, 2011. – С. 380–404.
6. Garber A., Henry R., Ratner R., Garcia-Hernandez P.A., Rodriguez-Pattzi H., Olvera-Alvarez I., Hale P.M., Zdravkovic M., Bode B.; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial // Lancet. – 2009. – № 373. – P. 438–439.
7. Garber A., Henry R., Ratner R., Hale P., Chang C.T., Bode B. Monotherapy with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, provides sustained reduction in A1C, FGP and weight compared with glimepiride in type 2 diabetes: LEAD-3 Mono 2-years results // 69th ADA Scientific Sessions Abstract Book. – 2009. – P. 162-OR.
8. Gallwitz B., Vaag A., Falahati A., Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time // Int. J. Clin. Pract. – 2010. – № 64(2). – P. 267–276.
9. Nauck M., Frid A., Hermansen K., Shah N.S., Tankova T., Miha I.H., Zdravkovic M., Düring M., Matthews D.R.; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study // Diabetes Care. – 2009. – № 32(1). – P. 84–90.
10. Marre M., Shaw J., Brandle M., Bebakar W.M., Kamaruddin N.A., Strand J., Zdravkovic M., Le Thi T.D., Colagiuri S.; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU) // Diabet Med. – 2009. – № 26(3). – P. 268–278.
11. Zinman B., Gerich J., Buse J.B., Lewin A., Schwartz S., Raskin P., Hale P.M., Zdravkovic M., Blonde L.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) // Diabetes Care. – 2009. – № 32 (7). – P. 1224–1230.
12. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., Sethi B.K., Lalic N., Antic S., Zdravkovic M., Ravn G.M., Simó R.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia // 2009. – № 52(10). – P. 2046–2055.
13. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., Zychma M., Blonde L.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) // Lancet. 2009. – № 374 (9683). – P. 39–47.
14. Matthews D., Vilsboll T., Courreges J.-P., Zychma M., Falahati A., Seino Y., Bode B. Liraglutide Improves β -Cell Function as Assessed by HOMA-B and Proinsulin:Insulin Ratio: Meta-Analysis of 6 Clinical Trials // 70th ADA Scientific Sessions. – 2010. – 1513.
15. Blonde L., Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Suppl 3. – P. 26–34.
16. McGill J.B. Liraglutide: effects beyond glycaemic control in diabetes treatment // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2010. – № 64 (167). – P. 28–34.
17. Davies M.J., Kela R., Khunti K. Liraglutide – overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – № 13 (3). – P.207–220.
18. Yang W., Chen L., Ji Q., Liu X., Ma J., Tandon N., Bhattacharyya A., Kumar A., Kim K.W., Yoon K.H., Borch O.M., Zychma M. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – № 13 (1). – P. 81–88.
19. Vilsboll T., Brock B., Perrild H., Levin K., Lervang H.H., Køldorf K., Krarup T., Schmitz O., Zdravkovic M., Le-Thi T., Madsbad S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus // Diabet Med. – 2008. – № 25 (2). – P. 152–156.
20. Courreges J.P., Vilsboll T., Zdravkovic M., Le-Thi T., Krarup T., Schmitz O., Verhoeven R., Bugáňová I., Madsbad S. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes // Diabet Med. – 2008. – № 25 (9). – P. 1129–1131.
21. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A., Satoh H., Hattori S., Kasai K., Hayashi T. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, up-regulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells // Diabetologia. – 2010. – № 53 (7). – P. 2256–2263.
22. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.M., Zhou Y.Q., Riaz A.M., Baggio L.L., Henkelman R.M., Husain M., Drucker D.J. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice // Diabetes. – 2009. – № 58 (4). – P. 975–983.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Камынина Людмила Леонидовна

к.т.н., кафедра эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

E-mail: petrology@yandex.ru