

Лираглутид - возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа

М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Введение

В настоящее время в условиях массовой эпидемии сахарного диабета типа 2 (СД 2) и стремительно растущего фармацевтического рынка сахароснижающих препаратов ужесточаются требования к качеству оказания медицинской помощи и качеству предлагаемых препаратов. Успешная терапия СД 2 подразумевает сегодня уже не только оптимальную коррекцию углеводного обмена и длительное поддержание целевых значений гликемии, но и максимальную безопасность назначенной терапии: прежде всего сведение к минимуму риска развития гипогликемий, безопасность со стороны сердечно-сосудистой системы, отсутствие прибавки массы тела и др. С высоты 21 века довольно хорошо виден тот прогресс, который достигнут в терапии СД типа 2: повсеместно внедрены новые средства, устраняющие инсулинорезистентность (тиазолидиндионы), препараты, усиливающие секрецию инсулина (глиниды), аналоги генноинженерного инсулина ультракороткого и суточного беспикового действия; двухфазные инсулиновые аналоги. К сожалению, современная сахароснижающая терапия не лишена целого ряда побочных эффектов, которые вносят ограничения в их применение (гипогликемии, прибавка веса, сердечная недостаточность). К тому же эта терапия в настоящее время не способна остановить прогрессирующую потерю инсулинсекретирующей функции β -клеток у больных СД 2. Полная утрата способности секретировать инсулин, как правило, наступает через 7 — 10 лет от начала диабета.

В связи с этим в мире продолжались поиски идеального препарата для лечения больных СД 2, который будет обеспечивать не только качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, без риска развития гипогликемии, без негативного влияния на сердце, почки, печень, но и препятствовать потере секреторной функции β -клеток.

Сегодня появились надежды на то, что такой класс препаратов найден — это инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Наиболее эффективным в плане регуляции гомеостаза глюкозы оказался гормон глюкагоноподобный пептид -1 (ГПП-1) [1,2,3]. Эндогенная секреция ГПП-1 при СД 2 снижена, однако его стимулирующий эффект на секрецию инсулина абсолютно сохранен. Недостатком этого пептида является то, что он быстро, в течение 2 минут подвергается расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4) [4,5,6]. В связи с этим фармацевтические компании направили свои усилия на синтез препаратов ГПП-1, устойчивых к разрушающему действию ДПП-4 (миметики, или аналоги ГПП-1), и препаратов, блокирующих действие ДПП-4 (ингибиторы ДПП-4).

В то время как оба класса препаратов воздействуют на панкреатические островки, стимулируя секрецию инсулина и ингибируя секрецию глюкагона, агонисты ГПП-1 также замедляют опорожнение желудка и способствуют насыщению, что, как показали клинические исследования, приводит к снижению веса [7,8].

После успешного клинического применения первого агониста ГПП-1 (эксенатид) и ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин и вилдаглиптин), ряд ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 завершают последнюю стадию клинической разработки. В данном обзоре рассматриваются результаты клинических исследований, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности уже появившегося в мировой клинической практике первого аналога человеческого ГПП-1 для введения один раз в день — лираглутида, и делается акцент на новых терапевтических подходах в его назначении.

Лираглутид

Лираглутид («Ново Нордиск», Дания) — первый аналог человеческого ГПП-1 (чГПП-1-17–37), для введения один раз в день, имеющий всего 2 различия в структуре в сравнении с нативной молекулой ГПП-1: замена одного аминокислотного остатка (аргинина на лизин) в 34 положении и присоединение в 26 положении к лизину боковой цепочки из С16 пальмитиновой кислоты (Рис 1).

Эти изменения способствуют связыванию лираглутида с сывороточным альбумином, олигомеризации в гептамеры, а также обеспечивают резистентность к ДПП-4-опосредованной инактивации, что приводит к удлинению периода полувыведения препарата. Равновесная концентрация лираглутида в плазме сохраняется в течение 24 часов после однократной подкожной инъекции. Исследования II фазы для определения оптимальной дозы продемонстрировали, что лираглутид обладает всеми ожидаемыми свойствами ГПП-1 у людей: его введение обеспечивает контроль глюкозы в течение 24 ч, низкую частоту гипогликемий, а также снижение массы тела у большинства пациентов [9].

Третья фаза программы клинических испытаний LEAD (Эффекты и действие лираглутида при диабете) ставила целью оценить лираглутид в монотерапии и в комбинации с одним или несколькими ПССП (Рис. 2). Программа включила более 4000 пациентов с СД 2 типа и осуществлялась в 600 центрах, в 41 стране, включая Россию. Проанализированные результаты исследований LEAD продемонстрировали эффектив-

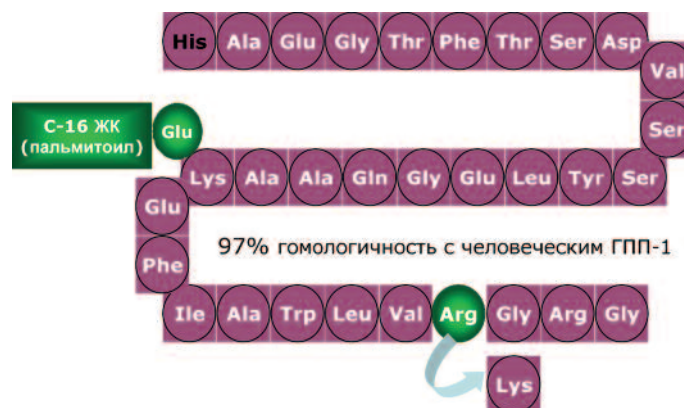


Рис. 1. Структура лираглутида [Knudsen et al. 2000]

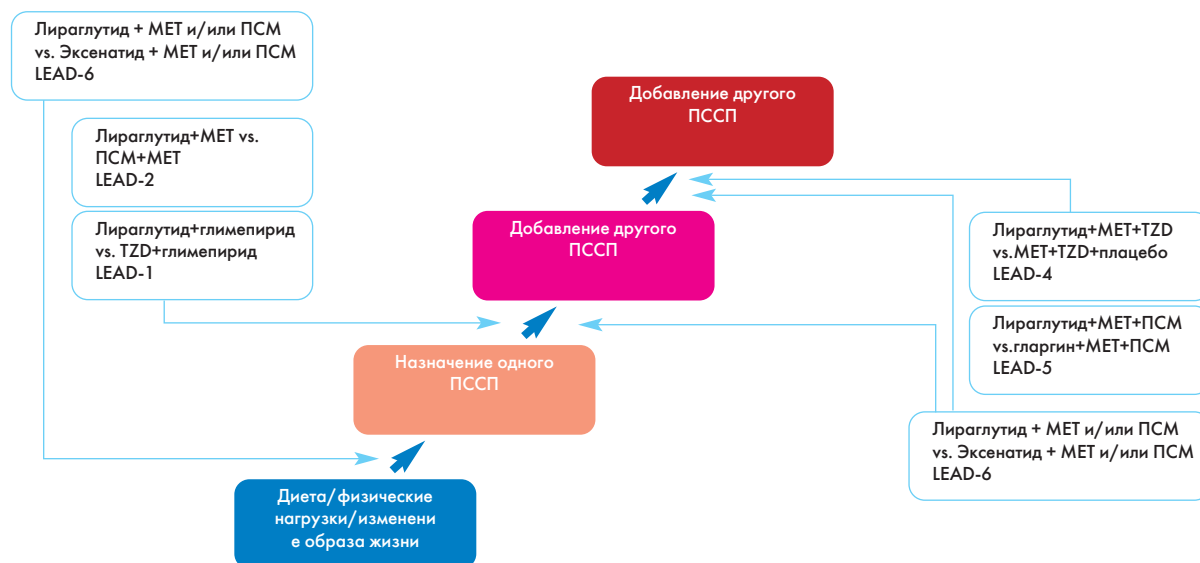


Рис. 2. Программа исследований LEAD

ность и безопасность лираглутида в монотерапии (LEAD-3), в дополнение к терапии одним ПССП (метформином в LEAD-2 и глипепиридом в LEAD-1), а также в дополнение к терапии двумя ПССП (метформин и росиглитазон в LEAD-4 и метформин и глипепирид в LEAD-5).

Динамика снижения HbA1c в этих исследованиях составила в среднем до 1,6%. Максимальное снижение HbA1c при добавлении лираглутида к монотерапии метформином составило 2,18% [10-15].

Без сомнения, когда появляется новый препарат, важна долгосрочная оценка его эффективности и безопасности. В ходе 52-недельного исследования проводилось сравнение эффективности лечения глипепиридом с монотерапией лираглутидом (1,2 мг или 1,8 мг ежедневно) у пациентов с СД 2 типа (LEAD-3). Лираглутид более эффективно, чем глипепирид снижал уровень HbA1c (на 0,84% и 1,14%, соответственно в сравнении с 0,5% в группе производного сульфонилмочевины). Более того, у пациентов, получавших лираглутид, снижился вес и артериальное давление, в то время как у пациентов, получавших глипепирид, наблюдалось увеличение массы тела [11]. Два года монотерапии лираглутидом [16] (1,8 и 1,2 мг) продемонстрировали стабильную динамику снижения A1C с минимальным риском гипогликемий (-1,1; -0,9% соответственно, в сравнении с -0,6% на глипепириде). (Рис. 3).

53-58% пациентов на лираглутиде достигли целевого A1C <7,0% через 2 года терапии дозами 1,8 и 1,2 мг в сравнении

с 37% на глипепириде ($p=0.0054$ и $p=0.0269$). Частота гипогликемий (<3,1 ммоль/л) была в 6 раз ниже на обеих дозах лираглутида в сравнении с глипепиридом ($p=0.0001$ и $p<0.0001$). Два терапевтических подхода были стабильны по влиянию на массу тела: у пациентов, получавших лираглутид, вес снижился, в то время как у пациентов, получавших глипепирид, наблюдалось увеличение массы тела.

Исследования LEAD-1 и LEAD 2 позволяют оценить сравнительную эффективность различных вариантов комбинированной терапии с участием аналога человеческого ГПП-1: LEAD 1 – лираглутид + глипепирид с комбинацией росиглитазон + глипепирид; LEAD 2 – лираглутид + метформин в сравнении с комбинацией глипепирид + метформин.

В исследовании LEAD 1 эффективность лираглутида и росиглитазона сравнивалась у пациентов с отсутствием оптимального гликемического контроля на глипепириде. Лираглутид в дозе 1,2 или 1,8 мг превосходил по эффективности росиглитазон, дополнительно снижая уровень гликемии натощак, а также HbA1c в течение 26 недель. Более того, у пациентов, получавших лираглутид, не наблюдалось увеличения массы тела в отличие от пациентов из группы росиглитазона, в которой была зарегистрирована средняя прибавка веса на 2,1 кг [12].

Эффективность назначения глипепирида 4 мг один раз в день сравнивалась с эффективностью лираглутида 0,6–1,8 мг ежедневно, в течение 26 недель у пациентов с неудовлетворительным контролем на метформине (LEAD-2)[13]. Ли-

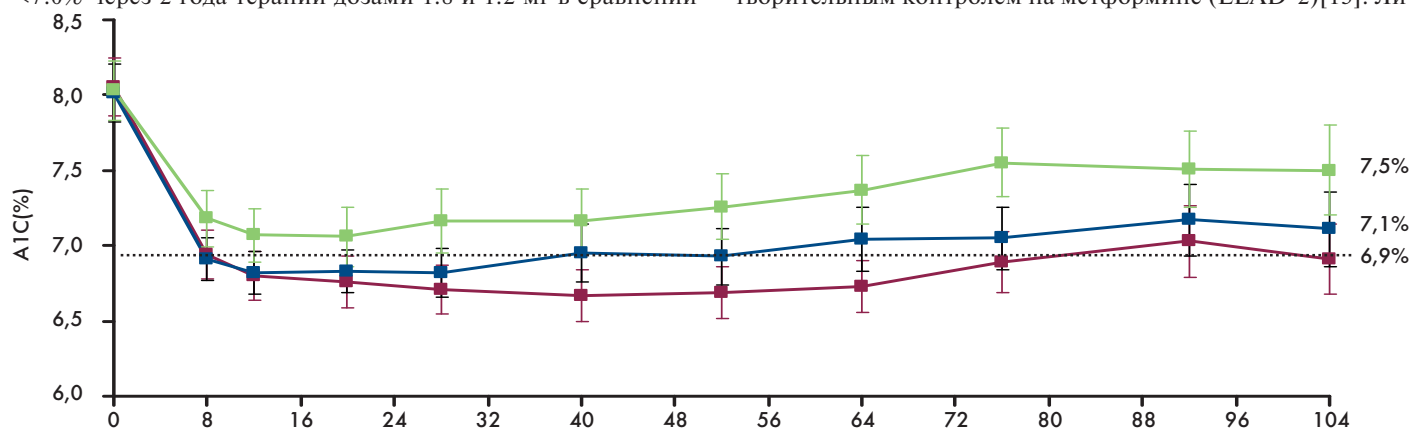


Рис. 3. Результаты монотерапии лираглутидом в течение 2-х лет (A. Garber 2009)

раглутид был сопоставим по эффективности с глимепиридом при снижении уровня HbA_{1c} (среднее снижение около 1%). Однако, у пациентов, получавших лираглутид, регистрировалось меньше случаев легких гипогликемических эпизодов, снижение артериального давления (2–3 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами, получавшими глимепирид.

Аналогично, лираглутид способствовал более эффективному снижению уровня HbA_{1c} и массы тела, чем инсулин гларгин на фоне сопутствующей терапии метформином и глимепиридом (LEAD-5). Целевые уровни гликемии (HbA_{1c} 16,5% и <7%) были достигнуты у большего числа пациентов в группе лираглутида (37,1% и 53,1%, соответственно), по сравнению с группой инсулина гларгина (23,6% и 45,8%, соответственно) [14]. Более того у пациентов в группе лираглутида уменьшилась окружность талии и снизился вес на 1,8 кг, в то время как лечение инсулином гларгин сопровождалось увеличением массы тела на 1,6 кг. Терапия лираглутидом привела к улучшению соотношения проинсулин:с-пептид, снижению систолического артериального давления однако, у 5 пациентов в группе лираглутида было зарегистрировано шесть тяжелых случаев гипогликемий (n = 5), в то время частота легких гипогликемий не отличалась между группами [14].

В ходе открытого 26-недельного исследования, LEAD-6, сравнивались два представителя класса агонистов рецепторов ГПП-1: эксенатид и лираглутид. Лираглутид в дозе 1,8 мг более значимо снижал уровень глюкозы натощак и HbA_{1c}, чем эксенатид в дозе 10 мкг два раза в день (1,12% против 0,79%, соответственно) в то время как снижение массы тела и артериального давления было приблизительно одинаковым в обеих группах [15]. Больше пациентов на лираглутиде в сравнении с эксенатидом достигли цели HbA_{1c} <7% (54% vs. 43%, соответственно; при этом, частота легких гипогликемий у пациентов, получавших лираглутид, была достоверно ниже, чем у пациентов, получавших эксенатид.

Переносимость в плане тошноты, в целом была лучше на лираглутиде. Пациенты в группе эксенатида спустя 30 недель переводились на лираглутид и в течение последующих 14 недель демонстрировали дальнейшее снижение уровня HbA_{1c} дополнительно на 0,3% [17]. У пациентов, переведенных с эксенатида на лираглутид, отмечалось улучшение показателей функции бета – клетки по модели НОМА-В, снижение массы тела и систолического АД. Таким образом, результаты расширенного периода исследования LEAD-6 показали, что лираглутид хорошо переносится пациентами и обеспечивает дополнительные преимущества по контролю гликемии и кардиометаболическим факторам риска.

Анализируя результаты программы LEAD, можно заключить, что управление гликемическим контролем сегодня возможно сочетать с управлением факторами сердечно-сосудистого риска. Снижение массы тела – общий (как правило, желаемый) исход терапии лираглутидом. Исследования программы LEAD демонстрируют, что снижение массы тела на лираглутиде выражено в большей степени по мере увеличения исходного ИМТ. Интересны данные по снижению систолического давления до 6,6 мм рт.ст. у больных, получающих лираглутид. Снижение артериального давления уже через 1 неделю от момента начала терапии свидетельствует об отсутствии зависимости динамики АД от снижения массы тела. Снижение систолического давления – не единственный положительный эффект лираглутида в отношении снижения факторов риска развития ССЗ. Дальнейшие проспективные исследования в этом направлении могли бы подтвердить имеющиеся данные о независимом от улучшения гликемического контроля кардиопротективном эффекте лираглутида у пациентов сахарным диабетом 2 типа.

Очень важным является отслеживание профиля нежелательных явлений, когда речь идет о новом классе препаратов.

Наиболее частые нежелательные явления при применении лираглутида, как и ожидалось, были со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом следует отметить, что в большинстве случаев они носили легкий или умеренный характер [9]. Тошнота, развившаяся на фоне приема препарата, носила транзиторный характер и была зарегистрирована менее чем в 10% случаев против 2-3% в группе плацебо.

Результаты мета-анализа исследований LEAD 1-6 свидетельствуют о появившейся возможности комплексного терапевтического воздействия на спектр проблем СД 2 типа: лираглутид в сравнении с другими сахароснижающими препаратами, обеспечивает более эффективное целевое достижение конечного комплекса, объединяющего в себе три важнейших параметра метаболического контроля: HbA_{1c}, систолическое АД и массу тела.

Вопросы, требующие ответа

Существенное количество данных доклинических и клинических исследований свидетельствует о том, что активация ГПП-1-рецептора способствует увеличению массы β-клеток посредством стимуляции их пролиферации и угнетения апоптоза. Хотя методы лечения на основе инкретинов демонстрируют весомый модифицирующий потенциал благодаря влиянию на β-клетки [3], клинические исследования до сегодняшнего дня предоставили недостаточно информации, которая свидетельствует о регенеративном или защитном действии агонистов ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4 на функцию β-клеток у пациентов с СД.

Большинство клинических исследований, демонстрирующих улучшение функции β-клеток у пациентов, получающих агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4, являлись краткосрочными, не достаточно хорошо контролируемые в плане коррекции глюкозоиндуцируемого липотоксичного действия, а также в них часто отсутствовали контрольные группы с активными препаратами сравнения.

Так, например, эксенатид был предложен для возможного лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации островков, тем не менее на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что он способен сохранять трансплантированные β-клетки у людей [18,19].

Безусловно, безопасность любого сахароснижающего препарата в отношении сердечно-сосудистой системы представляет большой интерес. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по влиянию агонистов ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему человека. Поскольку лечение агонистами ГПП-1 связано со снижением массы тела, артериального давления и улучшением профиля липидов плазмы, данный класс препаратов едва ли может отрицательно модулировать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [20]. Более того, предварительные результаты пилотных исследований лираглутида у людей свидетельствуют о том, что аналог человеческого ГПП-1 может оказывать благоприятное воздействие при сердечной недостаточности [21] или после перенесенного инфаркта миокарда [22]. Дальнейшие проспективные исследования в этом направлении могли бы подтвердить имеющиеся данные о независимом от улучшения гликемического контроля кардиопротективном эффекте лираглутида у пациентов сахарным диабетом 2 типа. Еще меньше получено данных по воздействию ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему, при этом назначение ингибиторов ДПП-4 не сопровождается, как правило, снижением массы тела или артериального давления. Следовательно, степень, с которой агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4 модифицируют риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД, не известна и требует дальнейшего изучения.

Выводы

На сегодняшний день, безусловно, сложно представить оптимальную терапию СД 2 типа без баланса между эффективным гликемическим контролем и минимизацией риска гипогликемий. Но, появившаяся с приходом агонистов ГПП-1 возможность воплощать вне-гликемические эффекты терапии – влияние на кардио-метаболические факторы риска: АД, массу тела, липиды, а также, потенциальная возможность влияния на «ключевую поломку» – прогрессирующее снижение функции бета-клеток, без сомнения, открывает новый этап в терапии СД 2 типа. Если коротко суммировать все положительные эффекты, продемонстрированные в программе LEAD, можно

утверждать, что эффекты лираглутида выходят далеко за рамки традиционного представления о сахароснижающей терапии: наряду с тем, что от 52 до 65% пациентов достигают целей $HbA_{1c} < 7\%$ при минимальном риске гипогликемий, лираглутид вызывает быстрое и устойчивое снижение массы тела, клинически значимое снижение систолического артериального давления, и улучшение функции бета-клеток.

Таким образом, по мере внедрения в клиническую практику аналога человеческого ГПП-1, врачи и пациенты получают возможность реального отражения целого ряда положительных эффектов нативного ГПП-1. И, чем раньше, на более раннем этапе терапии, может быть предоставлена эта возможность, – тем лучше.

Литература

1. Kreymann, B., Williams, G., Ghatge, M. A. & Bloom, Glucagon-like peptide-17–36: a physiological incretin in man. *Lancet*; 2: 1300–1304, 1987.
2. Deacon, C. F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*; 53: 2181–2189, 2004.
3. Drucker, D. J. The biology of incretin hormones. *Cell. Metab.*; 3: 153–165, 2006.
4. Drucker, D. J. & Nauck, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*; 368: 1696–1705, 2006.
5. Deacon, C. F., Johnsen, A. H. & Holst, J. J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 80: 952–957, 1995.
6. Kieffer, T. J., McIntosh, C. H. & Pederson, R. A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase iv. *Endocrinology*; 136: 3585–3596, 1995.
7. Højberg, P. V. et al. Four weeks of near normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*; 52: 199–207, 2008.
8. Zander, M., Madsbad, S., Madsen, J. L. & Holst, J. J. effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*; 359: 824–830, 2002.
9. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges J et al. Liraglutide significantly improves glycemic control, and lowers body weight without risk of either major or minor hypoglycemic episodes in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 30: 1608–1610, 2007.
10. Zinman B et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*; 32: 1224–1230, 2009.
11. Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*; 373 (9662): 473–481, 2009
12. Marre M et al. 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). *Diabetic Medicine*; 268–278, 2009
13. Nauck M et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care*; 32:84–90, 2009
14. Russell-Jones D et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial (LEAD-5 met+SU). *Diabetologia*; 52:2046–2053, 2009.
15. Buse J et al. 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*; 374:39–47, 2009)
16. Garber A, Henry R. et al. Monotherapy with Liraglutide, a Once-daily Human GLP-1 Analog, Provides Sustained Reductions in A1C, FPG, and Weight Compared with Glimepiride in Type 2 Diabetes: LEAD-3 mono 2-year Results 69th ADA Scientific Sessions Abstract Book, Oral presentation 162, 2009
17. Buse J, Sesti G. et al. Switching from Twice-daily Exenatide to Once daily Liraglutide Improves Glycemic Control in T2D on Oral Agents 69th ADA Scientific Sessions Abstract Book, Poster 591, 2009
18. Ghofaili, K. A. et al. Effect of exenatide on β cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation* 83, 24–28, 2007.
19. Froud, T. et al. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. *Transplantation*; 86: 36–45, 2008.
20. Inzucchi, S. E. & McGuire, D. K. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation*; 117: 574–584, 2008.
21. Sokos, G. G. et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.*; 12: 694–699, 2006.
22. Nikolaidis, L. A. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*; 109: 962–965, 2004.