

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРВОГО АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГПП-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ – ЛИРАГЛУТИДА ПРИ СД 2 ТИПА.

Галстян Г.Р.

ФГУ Эндокринологический Научный Центр МЗиСР
(директор-академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Многочисленные клинические исследования последних лет показали высокую эффективность и хорошую переносимость первого аналога человеческого глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) – лираглутида при лечении пациентов сахарным диабетом 2 типа. Целью данной публикации является краткое обобщение уникальных фармакологических свойств лекарственного препарата и обсуждение имеющихся на сегодняшний день результатов клинических исследований. Как известно, ГПП-1 и глюкозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) являются кишечными гормонами, секретируемыми энтеро-эндокринными клетками в ответ на пищевую нагрузку глюкозой, что определяет более 60% инсулинового ответа бета-клеток поджелудочной железы (1). На сегодняшний день выделяют так называемое острое (быстрое) и хроническое (долгосрочное) влияние ГПП-1 в отношении функции бета-клеток. Выявлено несколько механизмов, благодаря которым ГПП-1 оказывает острое влияние на секрецию инсулина, включая обеспечение высокой чувствительности бета-клеток к глюкозе, воздействие на КАТФ каналы и снижение активности вольтаж-зависимых К каналов, мобилизацию внутриклеточных запасов Ca^{2+} и повышение числа готовых к высвобождению инсулиновых везикул (2,3). Долгосрочное или хроническое воздействие ГПП-1 проявляется повышением уровня матричной РНК, участвующей в синтезе инсулина за счет повышения уровня факторов транскрипции PDX-1 и белковых молекул (4). Другими словами ГПП-1 играет важную роль не только в регуляции секреции, но и синтеза инсулина бета-клетками. Долгосрочное влияние ГПП-1 на островковый аппарат поджелудочной железы проявляется также повышением неогенеза бета-клеток путем стимуляции дифференцировки клеток из протоков поджелудочной железы, а также пролиферацией уже имеющихся бета-клеток. ГПП-1 обладает способностью снижать липотоксичность и цитокин-индуцированный апоптоз бета-клеток (5, 6). Таким образом, ГПП-1 играет важнейшую роль, как в поддержании нормальной функциональной активности, так и в процессе воспроизводства массы бета-клеток, поддерживая тем самым оптимальные условия для регуляции углеводного обмена.

Учитывая физиологическую роль ГПП-1, а также недостаточность секреции или ответа на ГПП-1 при СД 2 типа, терапия, основанная на замещении этого инкретина, представляется перспективной и обнадеживающей. Вместе с этим, нативный ГПП-1 имеет очень короткий период полужизни, исчисляемый менее чем 2 минутами, что обусловлено быстрым его разрушением ферментом дипептидил пептидазой 4 (ДПП-4). Таким образом, терапевтический потенциал ГПП-1 может быть использован только при условии создания соединения или аналога, обладающего свойствами ГПП-1, резистентного к воздействию ДПП-4, коим является лираглутид.

Нативный ГПП-1 представляет собой пептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков, образующийся в результате расщепления молекулы препроглюкагона. Лираглутид получен путем замены аминокислотного остатка Lys в положении 34

на Arg и присоединения посредством -глутаминовой кислоты боковой цепочки C16 жирной кислоты (рис. 1). Данная модификация позволила получить соединение устойчивое к воздействию ДПП-4 с сохранением высокого потенциала связывания с рецептором ГПП-1. Время полураспада лираглутида, исчисляемое 13 часами при T_{max} 9-13 часов позволяет относить его к категории аналога человеческого ГПП-1 длительного действия (7, 8). Соответственно его можно назначать в виде подкожных инъекций один раз в сутки. 24-часовой профиль действия подтвержден исследованиями Degn и соавт., которые показали

сохранение сахароснижающего эффекта через 24-часа от момента инъекции последней дозы препарата при достижении состояния равновесия после трех доз препарата (9). Лираглутид, аналогично ГПП-1, обладает глюкозо-зависимым действием в отношении стимуляции секреции инсулина, что было продемонстрировано серией гипогликемических клэмп-исследований у пациентов СД 2 типа. M.Nauck и соавт. показали, что повышение секреции инсулина у пациентов после инъекции лираглутида по сравнению с плацебо происходит при уровне гликемии 4,3-3,7 ммоль/л и полностью исчезает при снижении глюкозы плазмы ниже 3,0 ммоль/л (10). В данном исследовании было также показано, что и влияние лираглутида на секрецию глюкагона носит глюкозозависимый характер, то есть сохраняется ответ глюкагона на гипогликемическое состояние – снижение гликемии сопровождается восстановлением секреции глюкагона. Инсулиотропное действие инкретин-направленной терапии дополняется снижением веса за счет центральных механизмов регуляции аппетита и снижением скорости опорожнения желудка, что в целом в значительной мере влияет на более быстрое появление чувства насыщения и позволяет человеку существенно ограничить количество принимаемых с пищей калорий. Замедление продвижения пищи способствует более медленному вса-

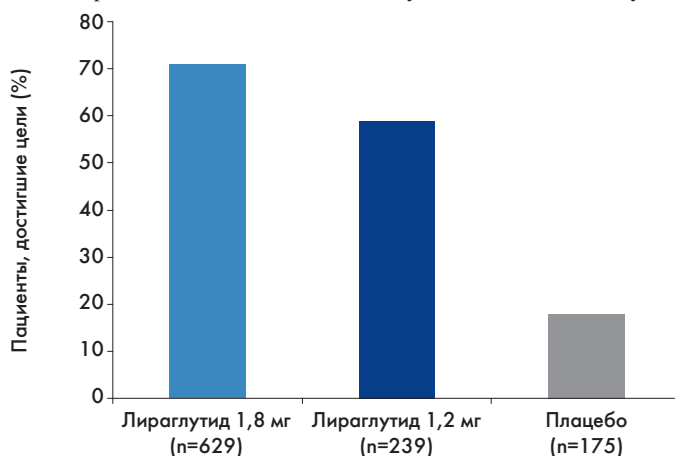


Рис. 1. Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c <7% на фоне сохранения предшествующей терапии и добавления лираглутида в одной инъекции в день (M Nauck, R Pratley, 2009)

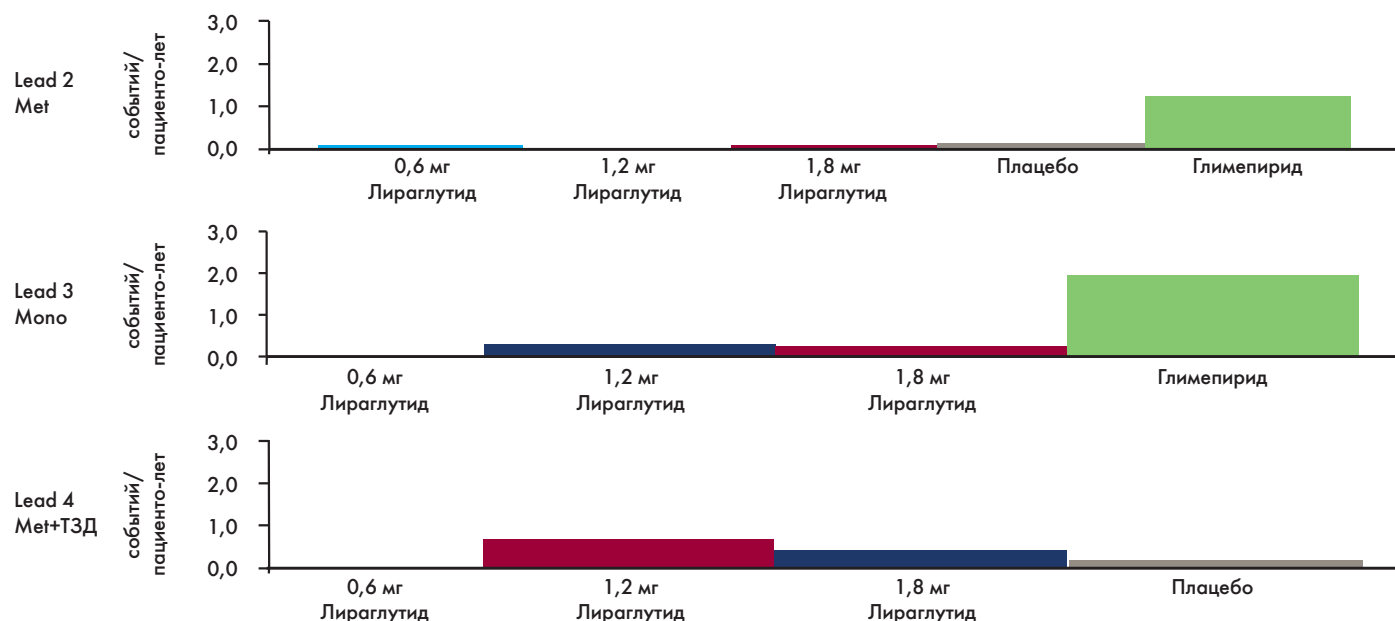


Рис. 2. Частота гипогликемий на терапии лираглутидом в исследованиях LEAD. (M. Nauck, 2009; A. Garber 2009; B. Zinman 2008)

сыванию нутриентов, что в результате влияет на постпрандиальную составляющую гликемического контроля.

В следующей обзорной статье специального выпуска С. Мадсбад представляет подробный анализ программы исследований LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), в которой участвовало более 4000 людей с СД 2 типа. Особенностью данной программы явилось то, что одновременно проводилась оценка эффективности и безопасности применения препарата по всему широкому спектру вариантов течения заболевания от начальной монотерапии лираглутидом у пациентов с отсутствием эффекта на диетотерапии до комбинации лираглутида с одним и/или двумя пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП).

Таким образом, программа LEAD отражала современную парадигму терапии СД 2 типа в отношении постепенного усиления сахароснижающей терапии путем дополнительной комбинации для достижения или поддержания контроля по мере прогрессирования СД.

Мета-анализ проведенных исследований продемонстрировал, что усиление предшествующей сахароснижающей терапии лираглутидом в одной инъекции в день, дозах 1,2 и 1,8 мг, привело к снижению уровня HbA_{1c} на 1,26–1,36%, обеспечивая среднюю конечную точку HbA_{1c} 6,96–7,05%. (12)

В данный анализ вошли пациенты, ранее получавшие производные ПСМ в рамках LEAD-1, метформин в рамках LEAD-2, диету/физическую активность в рамках LEAD-3, метформин и ТЗД в рамках LEAD-4, метформин и производные ПСМ в рамках LEAD-5, и все пациенты в рамках LEAD-6.

При этом, доля пациентов (95% ДИ), достигших целевого уровня HbA_{1c} <7% на фоне комбинированной терапии с лираглутидом, составила 71%. (Рис.1)

Важно отметить, что снижение гликемии на фоне лечения лираглутидом сопровождалось снижением риска развития гипогликемических эпизодов. В исследовании LEAD 3, в группе пациентов на монотерапии лираглутидом, не было отмечено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии, частота легких гипогликемий составила менее 0,5 случаев на пациента в год, что было существенно ниже, чем в группе на глимепириде 2,0 случаев на больного в год ($p < 0,0001$). Такая же низкая частота легких гипогликемий была продемонстрирована в исследованиях LEAD 1, 2 и 4: 0,5, 0,1 и 0,6 случаев на больного в год, соответственно. (Рис. 3)

Некоторое повышение частоты легких гипогликемий было отмечено в исследовании LEAD 5 – 1,2 случаев на больного в год. Это связано с наличием в комбинации глимепирида (15). Результаты данного исследования говорят о необходимости своевременной титрации дозы секретогогов при комбинации с лираглутидом для уменьшения риска возникновения гипогликемий.

Благоприятное влияние на динамику веса, отмеченное в ряде доклинических исследований получило свое подтверждение в серии исследований LEAD (рис.3).

Монотерапия лираглутидом 1,8 мг в исследовании LEAD 3 сопровождалась снижением массы тела, в среднем, составившем 2,5 кг от исходного среднего показателя 93 кг. С учетом прибавки веса, имевшим место в группе пациентов на глимепириде – 1,1 кг, разница между сравниваемыми препаратами составила 3,6 кг ($p < 0,0001$). Комбинация лираглутида с метформином привела к снижению массы тела в среднем на 2,8 кг, в то время как лечение комбинацией глимепирида с метформином сопровождалась прибавкой веса на 1,1 кг ($p < 0,0001$). Снижение массы тела в группе пациентов на комбинации 1,8 лираглутида с метформином и росиглитазоном в исследовании LEAD 4 составило 2,0 кг

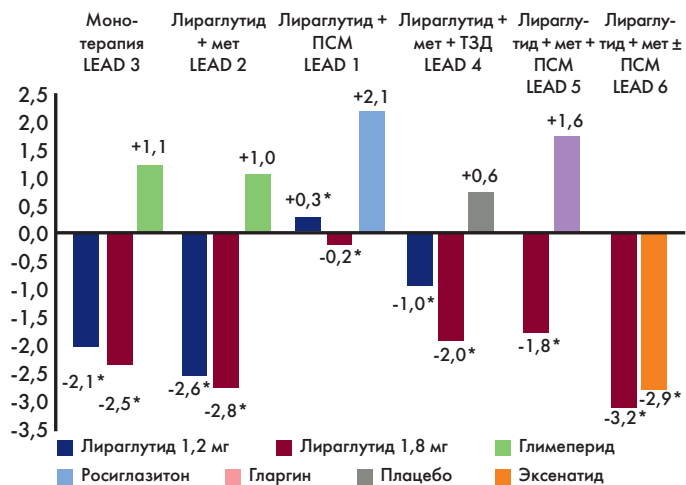


Рис. 3. Динамика массы тела в исследованиях программы LEAD (M. Marre, 2009; M. Nauck, 2009; A. Garber, 2009; B. Zinman, 2008; D. Russell-Jones 2008; Blonde 2008)

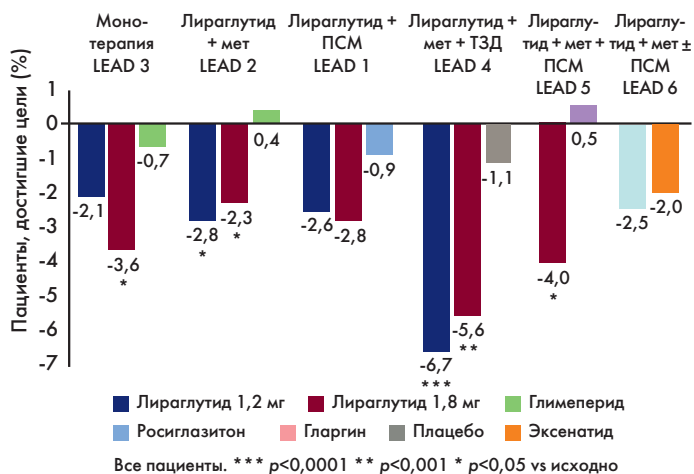


Рис. 4. Стабильное снижение систолического АД в программе исследований LEAD. (M Marre, 2009; M Nauck, 2009; A Garber, 2009; B Zinman, 2008; D Russell-Jones 2008; Blonde 2008)

и 1,8 кг при комбинации 1,8 мг с метформин и глимепиридом в исследовании LEAD 5. Незначительная динамика веса в группе лираглутид/глимепирид была отмечена только в исследовании LEAD 1 — 0,2 кг. Вероятно, это было обусловлено тем, что более 2/3 больных включенных в исследование были переведены с ранее получаемой терапии метформин на глимепирид, а также участием большего числа пациентов азиатской этнической группы с меньшей исходной массой тела. Тем не менее, с учетом увеличения массы тела в группе сравнения росиглитазон/метформин на 2,1 кг различия между сравниваемыми вариантами комбинированного лечения имели клинически значимый характер.

Тщательный анализ данных программы LEAD показал, что лечение лираглутидом сопровождалось стабильным снижением систолического артериального давления (САД) на 3,5–6 мм рт.ст. (рис 4).

Учитывая небольшое повышение, САД в группах сравнения (2,3 мм рт.ст.), разница не только статистически, но и клинически значима. Как свидетельствуют данные крупных долгосрочных исследований снижение САД на 5,6 мм рт.ст. ассоциировано с уменьшением относительного риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний на 18%. С учетом того, что снижение САД происходило уже на первой неделе от начала терапии и предшествовало снижению веса тела, предполагается наличие самостоятельного механизма гипотензивного действия лираглутида. Возможный антигипертензивный эффект препарата связан с сосудорасширяющим влиянием за счет повышения экспрессии эндотелиальной синтазы окиси азота, также выдвигается гипотеза о натрийуретическом или диуретическом действии препарата (16). Снижение САД, веса тела, низкий риск гипогликемий на фоне терапии лираглутидом, а также положительное влияние препарата на суррогатные сердечно-сосудистые маркеры позволяют сделать предположение о благоприятном эффекте препарата в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости.

Результаты проведенного мета-анализа исследований LEAD 1–6, подтверждают возможность комплексного терапевтического воздействия на спектр проблем СД 2 типа: лираглутид в сравнении с другими сахароснижающими препаратами, обеспечивает

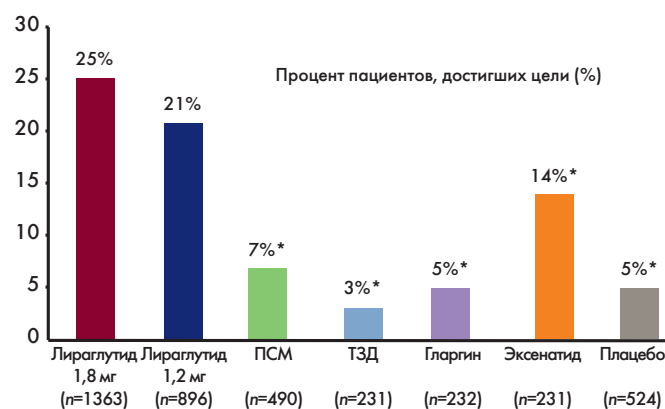


Рис. 5. Достижение комплексной цели на фоне терапии лираглутидом, суммарная точка: $HbA_{1c} < 7.0\%$ + стабильная масса тела + САД < 130 мм рт.ст. (B. Zinman, 2009)

более эффективное целевое достижение конечного комплекса, объединяющего в себе три важнейших параметра метаболического контроля: HbA_{1c} , систолическое АД и массу тела. (Рис.5)

Экспериментальные исследования на животных моделях, также как и данные *in vitro* показали благотворное влияние ГПП-1 на бета-клетки. В частности было продемонстрировано снижение апоптоза бета-клеток и индукция их пролиферации под влиянием ГПП-1. На сегодняшний день единственной возможностью оценки функциональной активности бета-клеток *in vivo* является модель оценки гомеостаза НОМА-В (homeostasis model assessment), при которой с помощью специальной формулы рассчитывается соотношение гликозы натощак и уровня инсулина плазмы. По данным серии субисследований программы LEAD применение лираглутида сопровождалось значительным повышением НОМА-В на 40–71%, а также изменением соотношения проинсулин/инсулин, что в целом может косвенно отражать способность препарата к восстановлению функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы (17–19).

Таким образом, лираглутид является человеческим аналогом ГПП-1 с высокой степенью гомологичности к нативному инкретину. Данная модификация структуры ГПП-1 позволяет вводить препарат лираглутид один раз в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, с полным сохранением биологической активности. Крупные, долгосрочные исследования подтвердили клиническую эффективность лираглутида в отношении значительного улучшения гликемического контроля, отражаемого снижением уровня гликированного гемоглобина, гликемией натощак и постпрандиальной гликемией. Данные исследований свидетельствуют, что улучшение отмечалось как у пациентов с относительно недавним развитием заболевания, получавшим ранее диетотерапию и/или монотерапию ПСП, так и среди пациентов с более длительным анамнезом заболевания, у которых, несмотря на комбинированную терапию двумя ПСП не удавалось достичь приемлемого контроля заболевания. Значимое снижение гликированного гемоглобина сопровождалось значительным снижением массы тела и что крайне важно не приводило к повышению частоты гипогликемических эпизодов. Это позволяет говорить о неоспоримом преимуществе препарата по сравнению со всеми существующими ныне сахароснижающими препаратами.

Литература

- Doyle M.E., Egan J.M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol. Ther.* 113, 546–593, 2007.
- Holz G.H.T., Kuhlthier W.M., Habener J.K. Induction of glucose competence in pancreatic beta cells by glucagon-like peptide 1 (7037). *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1005, 260–267, 1992.
- MacDonald P.E., Salpatek A.M., Wheeler M.B. Glucagon-like peptide -1 receptor activation antagonizes voltage-dependent repolarizing K^{+} currents in beta-cells: a possible glucose-dependent insulinotropic mechanism. *Diabetes* 51 (Suppl.3), S443–S447, 2002.
- Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S., Chik W.L., Habener J.F. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84, 3434–3438, 1987.