

Исследование эффекта и действия лираглутида при сахарном диабете (LEAD™) Expert Rev. Endocrinol. Metab. 4(2), 119-129 (2009)

Стен Мэдсбэд

Отделение эндокринологии, университетская больница Хвидovre,
Кеттегаардс Алле, 2650, больница Хвидovre, Дания.

Перевод и публикация статьи

Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD™) trial S Madsbad из Expert Review of Endocrinology & Metabolism (2009) 4(2), 119-129

спонсированы компанией Ново Нордиск А/С

Право на перевод и публикацию получено от Expert Reviews Ltd, 13 мая 2009, номер контракта: ERO-29590/1

Лираглутид — это первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, основанный на структуре нативного глюкагоноподобного пептида-1. Фармакокинетические свойства препарата позволяют применять его один раз в день. В исследованиях II фазы и программе «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете (LEAD™)» III фазы, лираглутид стойко снижал уровень гликированного гемоглобина A1c. Лираглутид также улучшал функцию β-клеток, способствовал снижению массы тела и систолического артериального давления, а также позитивно влиял на некоторые маркеры сердечно-сосудистого риска. Лираглутид обладает хорошей переносимостью; наиболее распространенным побочным эффектом является транзиторная тошнота.

В данной статье приведен обзор исследований II фазы и программы LEAD™ III фазы.

Ключевые слова: функция β-клеток, ГПП-1, миметик глюкагоноподобного пептида-1, аналог рецептора глюкагоноподобного пептида-1, контроль гликемии, сахарный диабет 2 типа, снижение массы тела

Изучение механизма действия инкретинов в патофизиологии сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) привело к разработке новых сахароснижающих средств. Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) — эксенатид был зарегистрирован FDA в апреле 2005 года и выпущен на рынок в Европе в мае 2007 года для лечения пациентов с СД 2 типа. Еще одной современной группой препаратов для улучшения секреции инсулина и угнетения секреции глюкагона являются ингибиторы дипептидил пептидазы (ДПП)-4, два ингибитора ДПП-4 уже находятся на рынке: ситаглиптин («Янувия®» (Januvia®) и вилдаглиптин («Галвус®» (Galvus®).

Лираглутид — аналог человеческого ГПП-1 компании «Ново Нордиск®» (Novo Nordisk®) для введения один раз в день с продолжительностью действия 24 часа. В данном обзоре будет обсуждаться вопросы эффективности и безопасности лираглутида.

Инкретиновый эффект у здоровых людей и пациентов с СД 2 типа

Дисфункция β-клеток — основное нарушение, характерное для людей, страдающих СД 2 типа. Количество β-клеток снижается и к моменту установления диагноза функция β-клеток нарушена приблизительно на 50% в сравнении со здоровыми людьми с хорошей толерантностью глюкозы [1,2]. Исследование UKPDS, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что данное нарушение прогрессирует со временем, несмотря на лечение производными сульфонилмочевины, метформинном или инсулином [1,2]. Одним из факторов, способствующих нарушению функции β-клеток при СД 2 типа, является прекращение действия инкретинов [3]. Инкретиновый эффект — увеличение глюкозостимулированной секреции инсулина под действием интестинальных инсулинотропных пептидов (рассматривается в [4]), среди которых важнейшими [4] являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1, выделяемые эндокринными К- и L- клетками в ответ на прием пищи. Вместе они отвечают за выработку инсулина после приема пищи, который составляет 60-70% от об-

щего количества постпрандиальной секреции инсулина [4]. Оба гормона стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, это значит, что они не вызывают гипогликемию [4]. Несколько исследований продемонстрировали, что сниженное действие инкретинов у пациентов с СД 2 типа является следствием нарушения чувствительности β-клеток к ГИП даже в дозах, превышающих физиологические, в то время как инсулинотропное действие ГПП-1 сохраняется относительно лучше [4]. Действительно, инфузия ГПП-1, в дозах незначительно превышающих физиологическую, может увеличивать глюкозозависимую секрецию инсулина до нормальных значений [4,5]. Дополнительным фактором, снижающим инкретиновый эффект, может быть ослабление секреции ГПП-1, индуцированной приемом пищи при СД 2 типа, в то время как реакция ГИП нарушается в меньшей степени [4]. Считается, что нарушение инкретинового эффекта замедляет и ослабляет инсулиновый ответ время приема пищи у пациентов с СД 2 типа [4].

Кроме улучшения глюкозозависимой секреции инсулина, ГПП-1 подавляет чрезмерно повышенную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, снижает аппетит и потребление энергии, а следовательно и массу тела. Более того, исследования на животных продемонстрировали, что ГПП-1 угнетает апоптоз β-клеток, способствует неогенезу, пролиферации и увеличению клеточной массы β-клеток [4,6]. Если лечение на основе инкретина также сможет восстанавливать функцию β-клеток у людей, это окажет существенное влияние на лечение СД 2 типа.

Клинические доказательства концепции о том, что ГПП-1 способен эффективно лечить ожирение у людей с СД 2 типа, предоставили Zander и коллеги, продемонстрировав, что на фоне непрерывного подкожного введения ГПП-1 в течение 6 недель наблюдалось улучшение контроля гликемии, функции β-клеток и чувствительности к инсулину, а также снижение массы тела на 1,9 кг [7].

Нативный ГПП-1 быстро расщепляется ферментом ДПП-4. В результате период его полувыведения составляет лишь 1-2 минуты, что ограничивает терапевтический потенциал [4,6]. В связи с этим был разработан стабильный, устойчивый к воз-

действию ДПП-4 аналог ГПП-1 с длительным периодом полувыведения.

Обзор рынка

Более 200 миллионов людей страдают СД 2 типа, это количество продолжает существенно увеличиваться и уже достигло эпидемического уровня [8]. К 2030 году общее количество людей с диабетом по всему миру ориентировочно составит 370 миллионов человек [8]. Имеющиеся к настоящему моменту лекарственные средства действуют путем увеличения секреции инсулина (сульфонилмочевина или глиниды), снижения инсулинорезистентности (глитазон или метформин) или замедления всасывания глюкозы в кишечнике (акарбоза) [9,10]. Ни один из перечисленных препаратов не останавливает прогрессирующее ухудшение функции β -клеток, хотя исследование ADOPT и другие более краткосрочные исследования показали, что глитазон может сохранять функцию β -клеток в сравнении с метформином и сульфанилмочевинной [11]. Ни один из препаратов не устраняет повышенную секрецию глюкагона, характерную для пациентов с СД. К современным видам лечения на основе инкретинов относятся ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин и вилдаглиптин, которые снижают уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} приблизительно на 0,7-1,0% и не влияют на массу тела [12-14]. Эксенатид («Баета», Byetta) — устойчивый к ДПП-4 агонист рецептора ГПП-1 — снижает уровень HbA_{1c} приблизительно на 0,7-1,0%, а также индуцирует снижение веса [12,13]. Следует обратить внимание на то, что эффективность различных групп ПССП весьма сложно сравнить, поскольку с одной стороны, исходный гликемический статус пациентов определяет дальнейшее снижение HbA_{1c} , с другой, вследствие того, что за последние десять лет средний исходный HbA_{1c} существенно снизился [15]. Кроме того, применение предыдущих поколений ПССП связано с побочными эффектами, такими как увеличение массы тела (сульфонилмочевина, глиниды и глитазоны), гипогликемия (сульфонилмочевина и глиниды), лактацидоз и побочные эффекты со стороны кишечника (метформин), а также периферический отек и переломы (глитазоны) [9,10]. Побочные эффекты при приеме эксенатида преимущественно проявляются в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, в то время как применение ингибиторов ДПП-4 ассоциируется с более частыми инфекциями [10,12-14]. Инсулин может снижать любой исходный уровень HbA_{1c} до целевого терапевтического или близкого к нему уровня [10]. Назначение инсулина часто сопряжено с риском прибавки массы тела и гипогликемии, хотя применение аналогов инсулина снижает риск гипогликемии по сравнению с инсулином — нейтральным протамином Хагедорна, а также с обычным человеческим инсулином [10]. С учетом приведенных данных, на сегодняшний день существует потребность в новых классах препаратов, снижающих уровень глюкозы крови, массу тела и минимизирующих риск гипогликемии.

Лираглутид

Механизм действия и метаболизм

Лираглутид — аналог человеческого ГПП-1, применяемый один раз в день, основан на структуре нативного ГПП-1 с аминокислотной заменой (лизина на аргинин в положении С34) и присоединением ациловой цепи С16 через глутаминовый спейсер к лизину в положении С26 [16]. По составу препарат представляет собой изотонический раствор для подкожного введения с помощью шприц-ручки 31G. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 10-14 часов, а период полувыведения составляет 11-13 часов, обеспечивая 24-ч продолжительность действия [16]. Лираглутид относи-

тельно устойчив к расщеплению ДПП-4, как в силу внутренних свойств (он может образовывать мицеллоподобные агрегаты), так и вследствие связывания с альбумином [16]. Он является полным агонистом рецептора ГПП-1, при этом частота развития гипогликемий на фоне приема лираглутида схожа с таковой у плацебо. Пол, возраст или место введения не оказывают влияния на фармакокинетику препарата [17]. После начала лечения равновесные концентрации достигаются через 3-4 дня [16].

Действие лираглутида у пациентов с СД 2 типа направлено на увеличение глюкозозависимой секреции инсулина и подавление секреции глюкагона, а также замедление опорожнения желудка. Подкожное введение лираглутида на фоне гипогликемии не вызывает нарушения глюкагонового ответа или общей гипогликемической регуляции [18]. Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий, связанных с угнетением или индукцией цитохрома Р450 в ходе программы клинических исследований зарегистрировано не было. Однако замедление опорожнения желудка, наблюдавшееся во время лечения лираглутидом, привело к небольшим изменениям Смакс, а также к небольшим задержкам Тмакс парацетамола, аторвастатина, гризеофулвина, лизиноприла, дигоксина, этинилэстрадиола и левоноргестрела при одновременном применении с лираглутидом [19].

Клиническая эффективность

Исследования II фазы

В одном из исследований 190 пациентам (средний возраст 56,6 лет; индекс массы тела (ИМТ) ~ 31 кг/м²; средняя длительность диабета 3-4 года; исходный HbA_{1c} 7,5%) назначали одну из пяти фиксированных доз лираглутида (0,045-0,75 мг), плацебо или производное сульфанилмочевины. Максимальные дозы лираглутида снижали HbA_{1c} на 0,75%, а массу тела на 1,2 кг после 12 недель терапии [20]. Результаты данного исследования, как предыдущие пилотные исследования показали, что дозы лираглутида до 0,75 мг были незначительны для полной реализации потенциала действия по контролю гипергликемии [21,22].

В исследовании пациентов с СД 2 типа (средний возраст 55 лет; индекс массы тела (ИМТ) ~ 32 кг/м²; длительность диабета 8 лет; средний исходный HbA_{1c} 9,4%), дозу лираглутида титровали от 0,5 до 2,0 мг/день в течение 5 недель в комбинации с метформином. Гликемия натощак снизилась на 3,9 ммоль/л, а HbA_{1c} на 0,8%, масса тела снизилась на 2,9 кг по сравнению с монотерапией метформином [23].

В одном из последних исследований 2 фазы проводилось сравнение трех дозировок лираглутида (0,65; 1,25 и 1,9 мг) с плацебо в течение 14 недель у пациентов с СД 2 типа (возраст 55 лет; индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м²; средняя длительность диабета ~ 5 лет) [24]. Снижение HbA_{1c} составило 1,45% в группе лираглутида 1,9 мг в сравнении с группой плацебо (HbA_{1c} +0,29%) (1,74% скорректированное по плацебо снижение). У 46% пациентов, получавших лираглутид, уровень HbA_{1c} составил $<7,0\%$ (исходный HbA_{1c} 8,5%) [24]. Уровень глюкозы в плазме натощак снизился на 3,4 ммоль/л по сравнению с плацебо [24]. Масса тела в группе лираглутида 1,9 мг снизилась на 2,9 кг (1,2 кг в группе плацебо). Сообщения о гипогликемии или антителах к лираглутиду отсутствовали. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы у 37, 29, 39 и 23% пациентов в трех группах, получавших лираглутид (0,65; 1,25 и 1,9 мг) и в группе плацебо, соответственно [24]. Лираглутид также вызывал значительное улучшение функции β -клеток, оценивающееся по соотношению проинсулин/инсулин, максимальной секреторной способности и первой фазе секреции инсулина [25].

Применение лираглутида также сопровождалось снижением систолического (7,8 мм. рт. ст.) и диастолического артериального давления [24], а также улучшением факторов сердечно-со-

Таблица 1

Программа LEAD						
Исследование	Общая цель	Основная конечная точка	Группы, получавшие препараты сравнения	Пациенты (n)	Общие критерии включения	Идентификатор исследования в clinicaltrials.gov
LEAD 1	Влияние лираглутида в комбинации с глимепиридом	HbA _{1c} (26 недель)	а) глимепирид + плацебо б) глимепирид + росиглитазон	1041	Пациенты с СД 2 типа, получавшие ПССП	NCT00318422
LEAD 2	Влияние лираглутида в комбинации с метформином	HbA _{1c} (26 недель)	а) метформин + плацебо б) метформин + глимепирид	1091	Пациенты с СД 2 типа, получавшие ПССП	NCT00318461
LEAD 3	Влияние лираглутида в монотерапии	HbA _{1c} (52 недели)	глимепирид + плацебо	746	Пациенты с СД 2 типа, придерживающиеся диеты/выполняющие физические упражнения или получающие ПССП	NCT00294723
LEAD 4	Влияние лираглутида в комбинации с метформином и росиглитазоном	HbA _{1c} (26 недель)	метформин + росиглитазон + плацебо	533	Пациенты с СД 2 типа, получавшие лечение ПССП	NCT00333151
LEAD 5	Влияние лираглутида в комбинации с метформином и глимепиридом	HbA _{1c} (26 недель)	а) метформин + глимепирид + плацебо б) метформин + глимепирид + инсулин гларгин	581	Пациенты с СД 2 типа, получавшие ПССП	NCT00331851
LEAD 6	Влияние лираглутида в комбинации с метформином, и/или глимепиридом	HbA _{1c} (26 недель с продолжением еще на 14 недель)	метформин и/или глимепирид + эксенатид	464	Пациенты с СД 2 типа, получавшие ПССП	NCT00518882

Первоначально программа LEAD включала исследования 1-5. Последнее исследование LEAD 6 – это сравнение между лираглутидом и эксенатидом. Программа была начата в феврале 2006 года. Помимо оценки гликемического контроля, данные исследования включают значимые конечные точки, такие как оценка массы тела, функции β -клеток, а также безопасность и переносимость. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин A1c; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете»; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

судистого риска, ингибитора активатора плазминогена-1, С-ре-активного белка и натрийуретического пептида В-типа [26].

Программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете»

Программа исследований лираглутида III фазы «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете (LEAD™)» была завершена в 2007 году. Однако в двух из этих исследований имеются текущие расширенные фазы (LEAD3 и 6). Программа включает около 6500 пациентов в 41 стране мира, среди них приблизительно 4445 пациентов получали лираглутид. Целью программы было определение показаний к применению лираглутида для лечения СД 2 типа в режиме монотерапии и в комбинации с традиционными сахароснижающими препаратами (Таблица 1). В программе LEAD проводилось сравнение эффективности и безопасности лираглутида с производным сульфонилмочевины, глитазоном, инсулином гларгином и эксенатидом. Программа «LEAD» включает шесть исследований (Таблица 1). Во всех исследованиях исходная доза лираглутида еженедельно постепенно увеличивалась с 0,6 до 1,8 мг/день.

Монотерапия лираглутидом LEAD3

В данном 52-недельном рандомизированном исследовании проводилось сравнение двух доз лираглутида (1,2 и 1,8 мг/день) с глимепиридом (8 мг в день) [27]. В общей сложности 746 пациентов, ранее придерживавшихся диеты и выполнявших физические упражнения (36%) или получавших ПССП в режиме монотерапии, были рандомизированы в три терапевтические группы [27]. Демографические данные приведены в Таблице 2.

Лираглутид в дозах 1,2 и 1,8 мг более значимо снижал уровень HbA_{1c}, чем глимепирид (Таблица 2), у большинства пациентов в группах лираглутида наблюдалось снижение HbA_{1c} 16,5% и < 7,0% (Таблица 2). Кроме того, снижение HbA_{1c} на фоне лираглутида в дозе 1,8 мг было существенно более выраженным, чем в группе лираглутида 1,2 мг (Таблица 2). Снижение уровня HbA_{1c} было наиболее значимым в группе, которая не получала никаких препаратов (лираглутид 1,2 мг: 1,2%; лираглутид 1,8 мг: 1,6%; глимепирид: 0,9%). В конце исследования наблюдалось значительное снижение массы тела в группах, получавших лираглутид (-3,2-3,6 кг), по сравнению с прибавкой веса в группе глимепирида (Таблица 2) [27]. В группе лираглутида 1,8 мг тошнота наблюдалась у 29% пациентов, при этом носила транзиторный характер, по сравнению с 9% в группе, получавшей глимепирид. Частота легких гипогликемических эпизодов (глюкоза в крови <56 мг/дл [3,0 ммоль/л]) была существенно меньшей в группах лираглутида 1,2-1,8 мг по сравнению с группой глимепирида (Таблица 2). У пациентов не было зарегистрировано случаев тяжелых гипогликемических эпизодов. Приблизительно 320 из 440 пациентов, завершивших полный курс исследования LEAD 3, вошли в открытое расширенное исследование, в котором они продолжают лечение в течение 4 лет. 2-летние данные свидетельствуют о том, что монотерапия лираглутидом приводит к снижению HbA_{1c} на 1,1% по сравнению с 0,6% на фоне приема глимепирида ($p < 0,05$). Среди пациентов, получавших лираглутид в дозе 1,8 мг, 60% достигли целевого уровня HbA_{1c} Американской Диабетической Ассоциации (ADA), равного 7,0%. Снижение массы тела (-3 кг) также наблюдалось у пациентов в группе лираглутида [101]. Таким образом, результаты исследования показали, что монотерапия лираглути-

Таблица 2

Основные результаты исследования LEAD 3

Показатель	Лираглутид (1,2 мг/день)	Лираглутид (1,8 мг/день)	Глимепирид (8 мг/день)
Число пациентов			
Рандомизированные пациенты	251	247	248
Пациенты, завершившие исследование (%)	162 (65)	173 (70)	152 (61)
Демографические данные			
Возраст (лет)	53,7	52,0	53,4
ИМТ (кг/м ²)	33,2	32,8	33,2
Длительность (лет)	5,2	5,3	5,6
Гликемия			
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,2	8,2	8,2
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,5	7,2	7,8
Динамика HbA _{1c} (%)	-0,84*	-1,14* ¹	-0,51
HbA _{1c} <7,0% (%)	43*	51*	28*
HbA _{1c} 6,5-7,0% (%)	28*	38*	16
Исходная ГН (ммоль/л)	9,3	9,5	9,5
Конечная ГН (ммоль/л)	8,6	8,3	9,3
Динамика ГН (ммоль/л)	-0,8*	-1,4* ¹	-0,3
Динамика ППГ (ммоль/л)	-1,7	-2,1*	-1,4
Легкие гипогликемические эпизоды/пациентов/год	0,30*	0,25*	1,96
Динамика массы тела (кг)	-2,1*	-2,5*	+1,1

*p<0,05 по сравнению с глимепиридом.

¹p<0,05 для группы, получавшей 1,8 мг, по сравнению с группой, получавшей 1,2 мг.

ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете»;

ППГ: постприандиальная гликемия.

Таблица 3

Основные результаты исследования LEAD 1

Показатель	Глимепирид + лираглутид (0,6 мг/день)	Глимепирид + лираглутид (1,2 мг/день)	Глимепирид + лираглутид (1,8 мг/день)	Глимепирид + росиглитазон	Глимепирид + плацебо
Число пациентов					
Рандомизированные пациенты	234	228	233	232	114
Пациенты, завершившие исследование (%)	213 (91)	196 (86)	208 (89)	194 (84)	83 (73)
Демографические данные					
Возраст (лет)	55,6	57,7	55,7	56,0	54,7
ИМТ (кг/м ²)	30,0	29,8	30,0	29,4	30,3
Длительность (лет)	7,8	8,1	7,7	8,0	7,8
Гликемия					
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,9	7,5	7,5	8,0	8,7
Динамика HbA _{1c} (%)	-0,6*	-1,1* ¹	-1,1* ¹	-0,4	+0,2
HbA _{1c} <7,0% (%)	23*	34* ¹	40* ¹	21	7
HbA _{1c} 6,5-7,0% (%)	12	21* ¹	21* ¹	10	4
Исходная ГН (ммоль/л)	9,7	9,8	10,0	9,5	9,9
Конечная ГН (ммоль/л)	9,2	8,4	8,3	9,1	10,7
Динамика ГН (ммоль/л)	-0,7*	-1,6*	-1,6*†	-0,9	+1,0
Легкие гипогликемические эпизоды пациентов/год	0,17	0,51	0,47	0,12	0,17
Динамика массы тела (кг)	+0,7†	+0,3†	-0,2†	+2,1	-0,1

*p<0,05 по сравнению с глимепиридом + плацебо.

¹p<0,05 по сравнению с глимепиридом + росиглитазон.

ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин A1c; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете».

дом эффективнее снижала уровень HbA_{1c}, чем глимепирид, в то же время приводила к снижению веса и сопровождалась меньшей частотой гипогликемий [27].

Лираглутид в комбинированной терапии

В исследованиях LEAD 1 и 2 лираглутид назначали в комбинации с глимепиридом или метформином, соответственно.

LEAD 1

В данном рандомизированном 26-недельном исследовании с пятью группами оценивалось влияние трех доз лираглутида (0,6; 1,2 или 1,8 мг) на контроль гликемии при добавлении к глимепириду 4 мг ежедневно, в сравнении с глимепиридом 4 мг плюс плацебо, или с глимепиридом 4 мг плюс росиглитазон 8 мг ежедневно [28].

Таблица 4

Основные результаты исследования LEAD 2

Показатель	Метформин + лираглутид (0,6 мг/день)	Метформин + лираглутид (1,2 мг/день)	Метформин + лираглутид (1,8 мг/день)	Метформин + глимепирид	Метформин + плацебо
Число пациентов					
Рандомизированные пациенты	242	241	242	244	122
Пациенты, завершившие исследование (%)	208 (86)	197 (82)	191 (79)	210 (86)	74 (61)
Демографические данные					
Возраст (лет)	56,0	57,2	56,8	57,4	56,2
ИМТ (кг/м ²)	30,5	31,1	30,9	31,2	31,6
Длительность (лет)	7,0	6,8	7,8	7,8	7,9
Гликемия					
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,4	8,3	8,4	8,4	8,4
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,8	7,5	7,5	7,5	8,6
Динамика HbA _{1c} (%)	-0,7*	-1,0*	-1,0*	-1,0	+0,1
HbA _{1c} <7,0% (%)	28* ¹	35*	42*	36	11
HbA _{1c} ≤6,5% (%)	11* ¹	20*	25*	22	4,2
Исходная ГН (ммоль/л)	10,2	9,9	10,1	10,0	10,3
Конечная ГН (ммоль/л)	9,1	8,4	8,5	8,8	10,7
Динамика ГН (ммоль/л)	-1,1*	-1,6*	-1,7*	-1,3	+0,4
Легкие гипогликемические эпизоды (%)	3,3 ¹	0,8 ¹	2,5 ¹	16,9	2,5‡
Динамика массы тела (кг)	-1,8* ¹	-2,6* ¹	-2,8* ¹	+1,0	-1,5

*p<0,05 по сравнению с метформином + плацебо.

¹p<0,05 по сравнению с метформином + глимепирид.ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете».

В исследование был включен 1041 пациент с СД 2 типа, ранее эти пациенты получали ПССП в режиме монотерапии (30%) или в составе комбинированной терапии. При скрининге отбирались пациенты с уровнем HbA_{1c} от 7 до 11% на фоне монотерапии или от 7 до 10% на фоне комбинированной терапии ПССП. В рамках 4-недельного вводного периода отменялась текущая терапия и назначался глимепирид 4 мг. Затем пациенты с уровнем глюкозы плазмы натощак 7-12,8 ммоль/л были рандомизированы приблизительно по 228 пациентов в группу за исключением группы плацебо, в которую было включено 114 пациентов. Демографические данные представлены в Таблице 3. Все дозировки лираглутида снижали HbA_{1c} эффективнее, чем глимепирид плюс плацебо. Снижение уровня HbA_{1c} на фоне двух максимальных доз лираглутида было значительно выше, чем на фоне приема росиглитазона. Снижение уровня глюкозы натощак в трех группах лираглутида составило 0,7; 1,6 и 1,6 ммоль/л по сравнению с увеличением на 1,0 ммоль/л в группе плацебо и снижением на 0,9 ммоль/л в группе росиглитазона. Масса тела оставалась стабильной или немного увеличивалась в группе лираглутида в комбинации с глимепиридом в сравнении с группой росиглитазона и глимепирида (Таблица 3). Основным побочным эффектом лираглутида была тошнота (<11%), при этом она была не выраженной и носила транзиторный характер. Легкие гипогликемические эпизоды наблюдались у <10% пациентов, получавших комбинацию лираглутид и глимепирид. Антитела к лираглутиду были обнаружены у 9-13% пациентов. Таким образом, лираглутид в комбинации с глимепиридом обеспечивал более эффективный контроль гликемии, по сравнению с росиглитазоном, наряду с благоприятным влиянием на массу тела и хорошей переносимостью [28].

LEAD 2

В данном плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном, 26-недельном исследовании с пятью группами оценивалось влияние на контроль гликемии трех доз лираглутида (0,6; 1,2 или 1,8 мг) при добавлении к метформину в дозе 1 г два раза в день, в сравнении с монотерапией метформином плюс плацебо или метформином плюс глимепирид 4 мг ежедневно [29]. В исследование был включен 1091 пациент с СД

2 типа, ранее получавший ПССП в режиме монотерапии (35%) или комбинированной терапии. Дизайн исследования был подобен LEAD 1, за исключением того, что метформин был заменен глимепиридом. Демографические данные приведены в Таблице 4.

Во всех группах лираглутида происходило более выраженное снижение уровня HbA_{1c}, чем в группе метформин плюс плацебо (Таблица 4) [29]. Снижение HbA_{1c} не различалось в группах метформин плюс глимепирид и лираглутид 1,2 мг, 1,8 мг (Таблица 4). Максимальное снижение уровня HbA_{1c} наблюдалось в группе у пациентов, ранее получавших монотерапию (-1,3% – для доз лираглутида 1,2 мг, 1,8 мг в сравнении с группой пациентов, получавших метформин плюс глимепирид – -1,1%). Снижение массы тела в группах лираглутид 1,2 мг и 1,8 мг было более выраженным, чем на фоне применения комбинации метформин плюс плацебо (Таблица 4). В группе, получавшей глимепирид, масса тела увеличилась в среднем на 1,0 кг. У 0,8-3,7% пациентов, получавших метформин и лираглутид, были зарегистрированы легкие гипогликемические эпизоды, по сравнению с 17% пациентов в группе глимепирида. Тошнота изначально наблюдалась у 6-12% пациентов в группах лираглутида и уменьшилась до 2% через 8-16 недель лечения [29].

В двух последующих исследованиях оценивалось эффективность назначения лираглутида у пациентов, получавших одновременно два ПССП – метформин плюс росиглитазон (LEAD 4) или метформин плюс производное сульфонилмочевины (LEAD 5).

LEAD 4

В общей сложности 533 пациентам с СД 2 типа в рамках 11-недельного вводного периода проводилось титрование доз росиглитазона до 4 мг два раза в день и метформина до 1 г два раза в день. Перед скринингом 20% пациентов получали монотерапию, в то время как 80% – комбинированное лечение ПССП [30]. Пациенты с уровнем глюкозы плазмы натощак от 7,5 до 12,8 ммоль/л были рандомизированы в группы лираглутида 1,2 мг (n=178), 1,8 мг (n=178) или плацебо (n=177). Демографические данные приведены в Таблице 5. За период исследования в обеих группах лираглутида исходный HbA_{1c}

Таблица 5

Основные результаты исследования LEAD 4

Показатель	Метформин + роsigлитазон + лираглутид (1,2 мг/день)	Метформин + роsigлитазон + лираглутид (1,8 мг/день)	Метформин + роsigлитазон + плацебо
Число пациентов			
Рандомизированные пациенты	178	178	177
Пациенты, завершившие исследование (%)	153 (86)	133 (75)	122 (68)
Демографические данные			
Возраст (лет)	55,2	55,1	54,9
ИМТ (кг/м ²)	33,2	33,5	33,9
Длительность (лет)	8,9	9,1	8,9
Гликемия			
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,3	8,3	8,3
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,0	7,1	7,9
Динамика HbA _{1c} (%)	-1,3* ¹	-0,2	-1,1
HbA _{1c} <7,0% (%)	52* ¹	15	44
HbA _{1c} ≤6,5% (%)	37* ¹	11	24
Исходная ГН (ммоль/л)	9,1	9,4	9,1
Конечная ГН (ммоль/л)	7,7	10,0	7,4
Динамика ГН (ммоль/л)	-1,6*	+0,5	-1,8
Легкие гипогликемические эпизоды (%)	27	17	29
Динамика массы тела (кг)	-1,8*	-2,0*	+0,6

*p<0,05 по сравнению с плацебо.

ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете».

Таблица 6

Основные результаты исследования LEAD 5

Показатель	Метформин + глимепирид + лираглутид (1,8 мг/день)	Метформин + глимепирид + плацебо	Метформин + глимепирид + инсулин гларгин
Число пациентов			
Рандомизированные пациенты	232	115	234
Демографические данные			
Возраст (лет)	57,6	57,5	57,5
ИМТ (кг/м ²)	30,4	31,3	30,3
Длительность (лет)	9,2	9,4	9,7
Гликемия			
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,3	8,3	8,2
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,0	8,1	7,2
Динамика HbA _{1c} (%)	-1,3*	-0,2	-1,1
HbA _{1c} <7,0% (%)	52* ¹	15	44
HbA _{1c} ≤6,5% (%)	37* ¹	11	24
Исходная ГН (ммоль/л)	9,1	9,4	9,1
Конечная ГН (ммоль/л)	7,7	10,0	7,4
Динамика ГН (ммоль/л)	-1,6*	+0,5	-1,8
Легкие гипогликемические эпизоды (%)	27	17	29
Динамика массы тела (кг)	-1,8* ¹	-0,4	-1,6

*p<0,05 по сравнению с метформином + глимепирид + плацебо.

¹p<0,05 по сравнению с метформином + глимепирид + гларгин.ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете».

снизился на 1,5% в сравнении с группой плацебо (-0,5%). Уровень HbA_{1c} <7,0 был достигнут у 58, 54 и 28% пациентов, получавших лираглутид 1,2, 1,8 мг и плацебо, соответственно. Соответствующие значения для уровня HbA_{1c} <6,5 составили 36, 37 и 14%. 80% пациентов, получавших монотерапию перед включением в исследование, достигли уровня HbA_{1c} <7,0% спустя 26 недель от начала исследования. Снижение уровня глюкозы плазмы натощак составило в трех группах 2,2; 2,4 и 0,4 ммоль/л. В группе лираглутида произошло значимое снижение массы тела в сравнении с группой плацебо (Таблица 5).

Тошнота наблюдалась приблизительно у 30% пациентов, получавших лираглутид [30].

LEAD 5

Эффективность и безопасность лираглутида один раз в день (1,8 мг) в комбинации с метформином (1 г два раза в день) плюс глимепирид (2-4 мг один раз в день) сравнивались с плацебо или инсулином гларгин в течение 26 недель (Таблица 6) [31]. 581 пациент был рандомизирован после вводного периода титрования метформина и глимепирида в течение 6 недель. Большинство пациентов (94%) на момент включения получали комбиниро-

Таблица 7

Основные результаты исследования LEAD 6

Показатель	Метформин и/или сульфонилмочевина + лираглутид (1,8 мг/день)	Метформин и/или сульфонилмочевина + эксенатид (10 мкг два раза в день)
Число пациентов		
Рандомизированные пациенты	233	231
Демографические данные		
ИМТ (кг/м ²)	32,9	32,9
Длительность (лет)	8,4	7,9
Гликемия		
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,2	8,1
Конечный уровень HbA _{1c} (%)	7,0*	7,3
Динамика HbA _{1c} (%)	-1,12*	-0,79
HbA _{1c} <7,0% (%)	54*	43
HbA _{1c} ≤6,5% (%)	35*	21
Динамика ГН (ммоль/л)	-1,6*	-0,60
Легкие гипогликемические эпизоды пациентов/год	1,9*	2,6
Динамика массы тела (кг)	-3,2	-2,9

*p<0,05 по сравнению с метформином + глимепирид + эксенатид.

ГН: гликемия натощак; HbA_{1c} - гликированный гемоглобин; LEAD – программа «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете».

ванную терапию ПССП. Инсулин гларгин титровали в соответствии с опубликованным протоколом исследования «Лантус®» (Lantus®) до достижения нормогликемии и уровня глюкозы плазмы натощак <100 мг/дл (AT.LANTUS) [32]. В группе лираглутида среднее снижение уровня HbA_{1c} было достоверно выше, чем в группах плацебо или инсулина гларгина (Таблица 6). Более половины пациентов, получавших лираглутид, достигли целевых значений HbA_{1c} ADA <7,0%, а 37% достигли целевых значений HbA_{1c} ≤6,5%, что оказалось более значимым, чем в группе, получавшей инсулин гларгин (Таблица 6). Уровень глюкозы плазмы натощак снизился в группах, получавших лираглутид и гларгин. Снижение массы тела в группе лираглутида было выраженным (-3,5 кг) в сравнении с группой, получавшей инсулин гларгин (Таблица 6). Тошнота регистрировалась у 14% пациентов в группе лираглутида, но ее частота снижалась во время исследования до 2-4% после первых 12 недель терапии. У пятерых (2,2%) пациентов в группе лираглутида 1,8 мг были зарегистрированы тяжелые гипогликемические эпизоды; в других группах подобных случаев не было. Количество малых эпизодов не различалось между группами (Таблица 6). У 10% пациентов были обнаружены антитела к лираглутиду [30].

Эффективность лираглутида в сравнении с эксенатидом LEAD 6

464 пациента, получавших метформин, производные сульфонилмочевины или комбинацию метформина и производного сульфонилмочевины, были рандомизированы в группу лираглутид 1,8 мг один раз в день или эксенатид («Баета» (Byetta)) 10 мкг два раза в день. Данное 26-недельное исследование непосредственно сравнивает эффективность и безопасность двух агонистов рецептора ГПП-1 [33]. Демографические данные представлены в Таблице 7. У пациентов, получавших лираглутид, наблюдалось снижение HbA_{1c} >1,1%, в сравнении с группой эксенатида <0,8%, при этом разница была статистически значимой [33]. В группе, получавшей лираглутид, у 54% пациентов уровень HbA_{1c} был <7% в сравнении с 43% в группе эксенатида, что явилось также статистически значимым. HbA_{1c} ≤6,5% был достигнут у 35% и 21% пациентов, соответственно. В обеих группах наблюдалось снижение массы тела приблизительно на 3 кг, при этом в группе, получавшей лираглутид, наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению веса. Среди пациентов, ранее получавших только метформин, эта разница составила 1 кг в пользу лираглутида (4,08 vs. 3,05 кг; p = 0,08)

[33]. Наиболее часто регистрируемым побочным эффектом как у лираглутида, так и у эксенатида была тошнота - 25% (при этом о тошноте хотя бы раз сообщали все пациенты). Через 8-10 недель терапии процент пациентов, у которых наблюдалась тошнота при терапии лираглутидом, составил <10%, в то время как в группе эксенатида - 10%. Частота легких гипогликемических эпизодов, преимущественно наблюдавшихся на фоне комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины, была существенно ниже в группе, получавшей лираглутид (Таблица 7), но в целом частоту гипогликемий можно охарактеризовать как низкую в обеих группах. Функции β-клеток, оцениваемая с помощью модели гомеостаза (НОМА-В), и уровень триглицеридов существенно улучшились на фоне приема лираглутида [33].

Мета-анализ исследований LEAD 1, 2 и 5

Исходный уровень HbA_{1c} является показателем, определяющим реакцию на сахароснижающую терапию. Пациенты из исследований LEAD 1, 2 и 5 были разделены на группы в зависимости от исходных квартилей HbA_{1c} [34]. Назначение лираглутида привело к снижению HbA_{1c} от 0,4-0,9% в 1 квартиле (средний HbA_{1c} ~7,3%) до снижения на 1,3-2,3% в 4 квартиле (средний HbA_{1c} ~9,7%) [34].

В другом исследовании оценивалось влияние лираглутида на массу тела по результатам LEAD 1, 2 и 5 в течение 26-недельного периода [35]. Наиболее выраженное снижение массы тела наблюдалось у пациентов с ИМТ > 35 кг/м². Снижение массы тела у пациентов с ИМТ <25 кг/м² составило 0-2 кг и увеличилось до 1-4,5 кг у пациентов с ИМТ ≥35 кг/м². Самая низкая потеря веса наблюдалась в LEAD 1 на фоне отмены метформина и назначения производного сульфонилмочевины. Наиболее значимое снижение массы тела наблюдалась на фоне комбинации лираглутида и метформина [35].

В LEAD 1, 2 и 5 в группах лираглутида 1,8 мг происходило снижение систолического артериального давления на 1,9-4,5 мм рт. ст. в сравнении с остальными группами [36]. Снижение артериального давления наблюдалось уже после 2-х недель терапии до снижения массы тела. Никаких изменений диастолического артериального давления не наблюдалось [36].

В заключение, лираглутид в ходе исследований LEAD 1, 2 и 5 существенно улучшал функцию β-клеток, которая оценивалась с помощью индекса НОМА и соотношения проинсулин/инсулин [37]. Однако необходимо проведение дополнительных ис-

следований для оценки влияния лираглутида на функцию β -клеток и течение СД 2 типа.

Безопасность и переносимость лираглутида

Лираглутид хорошо переносился и ассоциировался с низким риском гипогликемии даже у пациентов, одновременно получавших производные сульфонилмочевины. Количество случаев тошноты, которые наблюдались в течение первых нескольких недель терапии было допустимым, а затем становились минимальными или полностью исчезали. Возникновение тошноты в редких случаях, вероятно, можно объяснить достаточно ровным профилем действия лираглутида, а также 3-х недельной схемой титрования, которая применялась во всех исследованиях. У <15% пациентов были обнаружены антитела к лираглутиду, но они не оказывали негативного влияния на контроль гликемии.

Что касается побочных эффектов агонистов рецептора ГПП-1, определенное внимание уделялось появлению С-клеточных новообразований в щитовидной железе. Изменения, наблюдавшиеся у грызунов и мышей при введении лираглутида, отсутствовали у людей [24].

Таким образом, исследования II фазы и программа LEAD III фазы доказали эффективность и безопасность лираглутида - аналога человеческого ГПП-1, для введения один раз в день, в терапии СД 2 типа. Программа является клинически значимой и демонстрирует превосходство лираглутида над другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин гларгин и эксенатид. Программа также продемонстрировала, что лираглутид эффективно снижал как HbA_{1c} , так и массу тела пациентов. Снижение HbA_{1c} и массы было максимальным в группе пациентов с исходно высокими HbA_{1c} и ИМТ на момент включения в исследование. Лираглутид хорошо переносился, тошнота наблюдалась редко.

В исследовании LEAD 3 пациенты с СД 2 типа получали лираглутид или глимеиприд в течение 1 года в режиме монотерапии [27]. Лираглутид снижал HbA_{1c} более выражено, чем глимеиприд (снижение HbA_{1c} на 1,2-1,6%), при этом у 50% пациентов в группе лираглутида произошло снижение HbA_{1c} <7,0% (исходный HbA_{1c} — 8,3%). Более того, в группе лираглутида наблюдалось снижение артериального давления и значительно меньше случаев гипогликемии по сравнению с группой, получавшей глимеиприд. Снижение массы тела в группе лираглутида составило 3-4 кг по сравнению с группой глимепирида [27].

При комбинированном применении с метформином (LEAD 2) лираглутид снижал HbA_{1c} подобно комбинации метформин и глимеиприд (~1,0%) с минимальным риском гипогликемии [29]. В ходе исследования LEAD 1 комбинация лираглутида и глимепирида значительно более выражено снижала уровень HbA_{1c} , чем комбинация глимеиприд и росиглитазон [28]. Снижение HbA_{1c} в группе, получавшей лираглутид, после 26 недель терапии составило 1,5% на фоне максимальной дозы. Снижение веса было более ярко выражено при добавлении лираглутида к метформину, в отличие от комбинации с глимеипридом. В общей сложности у 42% пациентов HbA_{1c} был <7,0% (>60% среди пациентов, ранее получавших монотерапию ПССП). При назначении лираглутида к комбинации метформин и росиглитазон снижение HbA_{1c} происходило на 1,5% в сравнении со снижением 0,5% у пациентов в группе плацебо, при этом снижение массы тела (-2,6 кг) оказалось также в пользу лираглутида (LEAD 4) [30]. В исследовании LEAD 5 у пациентов, получавших метформин и препарат сульфонилмочевины, при приеме лираглутида наблюдались более низкие значения HbA_{1c} по сравнению с группой инсулина гларгина [31]. Кроме того, снижение массы тела в группе лираглутида составило 3,0-3,5 кг. На фоне применения лираглутида

наблюдалось существенное снижение систолического артериального давления по сравнению с инсулином гларгином [31]. Частота случаев гипогликемии не различалась в группах. Результаты исследования LEAD 6 свидетельствуют о том, что лираглутид в терапии одна инъекция в день, снижает HbA_{1c} более эффективно, чем эксенатид, вводимый двукратно [33]. Масса тела у пациентов, получавших лираглутид или эксенатид, значимо не отличалась [33].

Результаты исследований LEAD также свидетельствуют о благоприятном влиянии лираглутида на систолическое артериальное давление и функцию β -клеток, что соответствует данным клинических исследований II фазы.

Комментарий специалиста

Лираглутид — это первый аналог человеческого ГПП-1 для введения один раз в день, разработанный для лечения СД 2 типа. Он привлекателен для лечения людей с СД 2 типа, поскольку регуляция препаратом секреции инсулина и глюкагона является глюкозозависимой, что значимо снижает риск гипогликемии. В частности, при совместном применении лираглутида с метформином или глитазоном риск гипогликемии является минимальным. Лираглутид также вызывает снижение массы тела, что является весьма важным, поскольку большинство пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, в то время как применение производных сульфонилмочевины, глитазонов и инсулина, сопровождаются увеличением веса. Лираглутид удобен в плане времени проведения инъекции и его введение не зависит от приема пищи. Необходимость самоконтроля уровня глюкозы крови минимальна, особенно по сравнению с инсулинотерапией.

Программа исследований лираглутида оптимально разработана для получения сразу нескольких показаний к применению лираглутида у пациентов с СД 2 типа. Эффективность контроля гликемии лираглутидом при СД 2 типа в настоящее время уже доказана, как при проведении монотерапии, так и у людей с длительным течением СД 2 типа, получающих один или два ПССП. Лираглутид, вводимый один раз в день, более эффективно снижает HbA_{1c} , чем эксенатид для двукратного введения. В сравнении с ингибиторами ДПП-4 снижение HbA_{1c} может быть сделано в пользу лираглутида, хотя для подтверждения этого необходимо проведение сравнительного исследования [12,13]. Кроме того, лираглутид способствует уменьшению массы тела, которое, как известно, также приводит к определенному снижению HbA_{1c} . Считается, что ингибиторы ДПП-4 не оказывают влияния на массу тела [12,13].

Однако некоторые вопросы требуют разъяснения. Представляет интерес информация о длительности гликемического контроля, особенно по сравнению с другими ПССП. Также очень важны долгосрочные исследования, оценивающие влияние лираглутида на функцию β -клеток у людей. Неизвестно, способен ли лираглутид способствовать прогрессированию заболевания путем предотвращения недостаточности функции β -клеток. Должны быть установлены продолжительность и степень снижения массы тела на фоне применения лираглутида. Также интересно будет узнать, является ли доза 2,4 мг/день более оптимальной, не столько в отношении гликемического контроля, сколько в отношении коррекции избыточного веса. Компания «Ново Нордиск» (Novo Nordisk) исследовала влияние лираглутида на массу тела у пациентов с ожирением, не страдающих сахарным диабетом. Действительно, в этом исследовании снижение массы тела через 30 и 52 недели составило 6-8 кг при приеме двух максимальных доз лираглутида (2,4 и 3,0 мг) [102].

Данные о том, что агонисты рецептора ГПП-1 улучшают функцию миокарда у людей, перенесших инфаркта миокарда, а также улучшают функцию эндотелия и снижают систоличе-

ское артериальное давление, подчеркивают необходимость проведения исследований, направленных на оценку исходов сердечно-сосудистых заболеваний [4,6]. Лираглутид может быть эффективен у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью, поскольку ГПП-1 способствует выведению почками воды, натрия и снижает артериальное давление [24,36,38].

Программа LEAD также ответила на многие вопросы относительно эффективности и безопасности лираглутида. Лираглутид вызывал транзиторную тошноту у 20% пациентов в дозах 1,2-1,8 мг/день. У большинства пациентов тошнота носила транзиторный характер, а постепенное еженедельное увеличение дозы минимизировало данный побочный эффект.

Как лираглутид, так и ингибиторы ДПП-4 могут применяться у одних и тех же групп пациентов и назначаться в режиме монотерапии или в комбинации с другими ПССП. Лираглутид может оказаться особенно эффективным у пациентов с избыточным весом, которые также желают снизить вес, или у пациентов, не желающих начинать инсулинотерапию из-за риска прибавки веса и страха гипогликемии. В будущем лираглутид также, возможно, будет назначаться пациентам, уже получающим инсулин. Тем не менее лираглутид не может стать оптимальным вариантом для долгосрочного лечения пациентов с СД 2 типа с минимальной функцией β -клеток, требующей введения инсулина [39].

Boelen и коллеги в своем обзоре статей на основе стандартизованного анализа пришли к выводу о том, что метформин обладал наилучшим профилем соотношения польза-риск, обеспечивая такой же или лучший контроль гликемии, по сравнению с другими ПССП [9]. В последних руководствах ADA и EASD рекомендуется начинать лечение метформином вместе с программой коррекции образа жизни с момента установления диагноза [10]. Дальнейшее лечение включает дополнительное применение препаратов сульфонилмочевины или терапии базальным инсулином. Лираглутид по праву может считаться сле-

дующим по привлекательности препаратом, который можно добавлять к лечению метформином, особенно при риске возникновения гипогликемии и необходимости снижения веса. Тем не менее, окончательное положение лираглутида в алгоритме лечения СД 2 типа будет определено только после проведения долгосрочных исследований с конечными сердечно-сосудистыми точками, а также после получения данных о влиянии аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на прогрессирование СД 2 типа.

Ключевые моменты

- Инкретины — это пептидные гормоны, которые выделяются кишечником при приеме пищи.
- Глюкагоноподобный пептид (ГПП)-1 стимулирует секрецию инсулина, ингибирует секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, снижает аппетит, снижает потребление энергии и уменьшает массу тела.
- Лираглутид:
 - Первый аналог человеческого ГПП-1 для введения один раз в день;
 - Снижает уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} (HbA_{1c}) в режиме монотерапии или совместно с одним или несколькими пероральными сахароснижающими препаратами;
 - Индуцирует снижение массы тела;
 - Снижает уровень HbA_{1c} до уровня инсулина гларгин, а изменения массы тела во время лечения свидетельствуют в пользу лираглутида, который потенцирует снижение веса;
 - Препарат хорошо переносится и имеет невысокий риск гипогликемии. Количество случаев тошноты допустимо и она носит транзиторный характер у большинства пациентов.

Литература

- 1 Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 3), C35–C38 (1998).
- 2 Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with Type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 281 (21), 2005–2012 (1999).
- 3 Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29 (1), 46–52 (1986).
- 4 Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 47 (3), 357–366 (2004).
- 5 Kjemis LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in Type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 52(2), 380–386 (2003).
- 6 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132 (6), 2131–2157 (2007).
- 7 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. 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 (9309), 824–830 (2002).
- 8 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5), 1047–1053 (2004).
- 9 Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 147(6), 386–399 (2007).
- 10 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1), 193–203 (2009).
- 11 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 355(23), 2427–2443 (2006).
- 12 Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298 (2), 194–206 (2007).
- 13 Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11 (4), 491–499 (2008).
- 14 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD006739 (2008).
- 15 Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 29(9), 2137–2139 (2006).
- 16 Agersø H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long acting GLP-1 derivative. *Eur. J. Pharm. Sci.* 19(2–3), 141–150 (2003).
- 17 Damholt B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Ekblom M, Zdravkovic M. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J. Clin. Pharmacol.* 46 (6), 635–641 (2006).
- 18 Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(3), 1239–1246 (2002).
- 19 Zdravkovic M, Ekblom M, Brondsted L, Vouis J, Lennerns H, Malm-Erjefalt M. The effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitant oral drugs with different solubility and permeability properties in healthy subjects. *Diabetologia* 51, S355 (2008).

- 20 Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic 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* 27(6), 1335–1342 (2004).
- 21 Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 22 (8), 1016–1023 (2005).
- 22 Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. 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* 27 (8), 1915–1921 (2004).
- 23 Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. 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* 114(8), 417–423 (2006).
- 24 Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(6), 1608–1610 (2007).
- 25 Vilsboll T, Brock B, Perrild H et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic β -cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 25 (2), 152–156 (2008).
- 26 Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M et al. 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.* 25 (9), 1129–1131 (2008).
- 27 Garber A, Henry R, Ratner R 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).
- 28 Marre M, Show J, BrJndle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic control and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet. Med.* (2009) (In press).
- 29 Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. 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* 32 (1), 84–90 (2009).
- 30 Zinman B, Gerich J, Buse J et al. Effect of the GLP-1 analog liraglutide on glycemic control and weight reduction in patients on metformin and rosiglitazone: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 51 (Suppl. 1), S359 (2007) (Abstract 898).
- 31 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Significantly better glycemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin glargine: all as add-on to metformin and a sulphonylurea in Type 2 diabetes. *Diabetes* 57, A159–A160 (2008).
- 32 Davies M, Lavalley-Gonzalez F, Storms F, Gomis R. Initiation of insulin glargine therapy in Type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. *Diabetes Obes. Metab.* 10 (5), 387–399 (2008).
- 33 Blonde L, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide: superior glycemic control vs exenatide when added to metformin and/or SU in Type 2 diabetes. Presented at: Canadian Diabetes Association Annual General Meeting. MontrThal, QB, Canada, 16 October 2008.
- 34 Nauck M, Brandle M, Vaag A et al. The once-daily human GLP-1 analog liraglutide substantially reduces HbA(1c) in subjects with Type 2 diabetes, irrespective of HbA(1c) at baseline. *Diabetes* 57, A594 (2008).
- 35 Russell-Jones D, Shaw JE, Brandle M et al. The once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces body weight in subjects with Type 2 diabetes, irrespective of body mass index at baseline. *Diabetes* 57, A593–A594 (2008).
- 36 Colagiuri S, Frid A, Zdravkovic M, Le-Thi TD, Vaag A. The once-daily human GLP-1 analog-liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes* 57, A164–A165 (2008).
- 37 Matthews D, Marre M, Le-Thi TUD, Zdravkovic M, Simo R. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, significantly improves β -cell function in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes* 57, A150–A151 (2008).
- 38 Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 434 (3), 163–167 (2002).
- 39 Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with Type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 30 (11), 2767–2772 (2007).