

Роль аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа

Шестакова М.В.

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

В мае 2010 г. в России зарегистрирован первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутид. В обзоре приведены данные рандомизированных клинических испытаний данного препарата у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) как в монотерапии, так и в комбинации с традиционными сахароснижающими препаратами (программа LEAD 1–6). Отмечены преимущества лираглутида в лечении пациентов с избыточной массой тела или ожирением, с сердечно-сосудистыми факторами риска, у больных со склонностью к гипогликемии. Пациенты, получавшие лираглутид (1,8 мг) чаще, чем пациенты на других сахароснижающих препаратах, достигали сразу нескольких целей терапии: уровня $HbA_{1c} < 7\%$, снижения массы тела и контроля артериального давления (АД) (25% против 3–14% соответственно).

Ключевые слова: инкретины, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), лираглутид (Виктоза®)

The role of human glucagon-like peptide-1 analog in therapy of type 2 diabetes mellitus

Shestakova M.V.

Endocrinological Research Centre

The first human glucagon-like peptide-1 analog (liraglutide) was registered in Russia in May 2010. This review contains data on the results of randomized clinical studies of this preparation applied to the treatment of patients with DM2 as monotherapy and in combination with traditional hypoglycemic agents (LEAD 1-6 program). Liraglutide is shown to have advantages when used by patients with an excess body mass and obesity, those at risk of cardiovascular diseases and prone to develop hypoglycemia. Patients treated with liraglutide (1.8 mg) more frequently achieved the desired efficacy endpoints ($HbA_{1c} < 7\%$, reduced body mass and AP control) of than those using traditional therapy (24 vs 3-14%).

Key words: incretins, human glucagon-like peptide-1 (GLP-1), liraglutide (Victoza®)

Эндокринология и диабетология являются мощными, динамично развивающимися отраслями медицинской науки. Только за последнее десятилетие в мире и в России осуществлен реальный прорыв в диагностике, профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа (СД2): внедрены новейшие препараты инсулина и их аналоги, современные технологии непрерывного мониторинга гликемии, средства постоянной подкожной инфузии инсулина (помпы), в клиническую практику вошли инновационные сахароснижающие препараты — инкретины, основанные на механизме действия гормонов желудочно-кишечного тракта. Одним из наиболее изученных в настоящее время гормоном-инкретином является глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Местом синтеза этого гормона являются L-клетки слизистой подвздошной кишки. Детальное изучение эффектов ГПП-1 показало его непосредственное влияние не только на синтез инсулина поджелудочной железой, но и на ткань печени, желудка, мозга, сердечной мышцы (рис. 1).

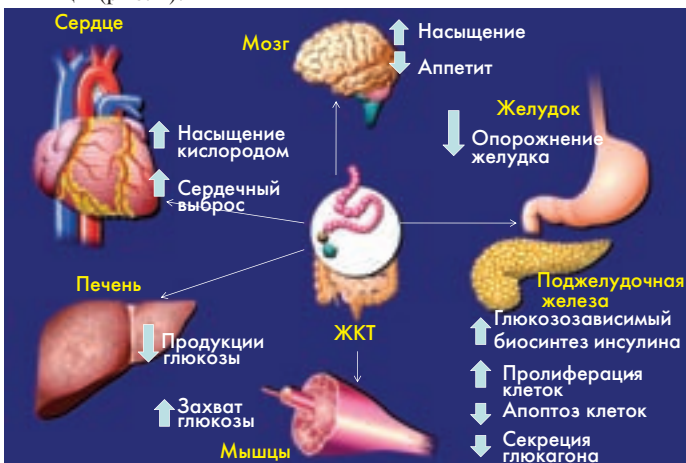


Рис. 1. Механизм действия ГПП-1

ГПП-1 вызывает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, что является механизмом защиты от развития гипогликемических состояний; вызывает снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды, что является важным механизмом регуляции постпрандиальной гликемии; устраняет инсулинорезистентность периферических тканей (мышц жировой ткани) и снижает продукцию глюкозы печенью; воздействует на ядра гипоталамуса, обеспечивая быстрое насыщение и снижение аппетита; оказывает благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, снижая артериальное давление, увеличивая сердечный выброс и улучшая коронарный кровоток [1].

При СД2 наблюдается снижение эндогенной секреции ГПП-1, что, несомненно, влечет за собой нарушение инсулинового ответа на прием углеводов и, соответственно, увеличение уровня глюкозы крови [2].

В связи с обнаружением дефекта секреции инкретинов при СД2 усилия фармацевтических компаний были направлены на создание препаратов, восполняющих недостаток этих гормонов.

Вначале был синтезирован миметик ГПП-1 — эксенатид (препарат Баета®, «Эли Лилли»), устойчивый к разрушающему действию дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), но его гомология с человеческим ГПП-1 составляет лишь 53%, что может вызывать повышенное антителообразование и снижать эффективность лечения. Длительность действия эксенатида составляет 12 часов, что требует двух инъекций в день [3].

В мае 2010 г. в России был зарегистрирован новый препарат — лираглутид (Виктоза®, «Ново Нордиск») — первый аналог человеческого ГПП-1, имеющий 97-процентную аминокислотную гомологию с нативным, то есть природным человеческим ГПП-1. При создании лираглутида было произведено 2 замены в структуре нативного ГПП-1: в позиции 26 жирнокислотная цепь ацилирована к лизину, и лизин в позиции 34 заменен на аргинин [4] (рис. 2).

Длительность действия лираглутида составляет 24 часа при однократном подкожном введении.

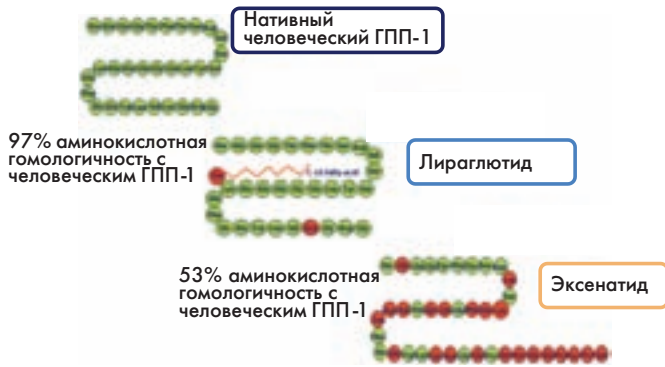


Рис. 2. Гомологичность лираглутида с нативным человеческим ГПП-1

Исследования II фазы продемонстрировали, что лираглутид в сравнении с плацебо значимо снижает уровень всех показателей гликемического контроля, снижает массу тела, вызывает снижение АД и существенно повышает секреторную активность β-клеток и первую фазу инсулинового ответа [5-7].

Программа исследований лираглутида III фазы «Исследование эффекта и действия лираглутида при диабете (LEADTM)» включала около 6 500 пациентов в 41 стране мира, включая Россию, среди них приблизительно 4 445 пациентов получали лираглутид. Целью программы было определение показаний к применению лираглутида для лечения СД2 в режиме монотерапии и в комбинации с традиционными сахароснижающими препаратами [8-14]. В программе LEAD проводилось сравнение эффективности и безопасности лираглутида с производным сульфонилмочевины, глитазоном, инсулином гларгин и эксенатидом.

Средняя продолжительность заболевания СД2 составляла от 5,4 (LEAD 3) до 9,4 лет (LEAD 5). Исходные показатели массы тела составляли от 81,6 (LEAD 1) до 98,8 кг (LEAD 3). Исследования LEAD 1, 2, 3, 4: поддерживающая доза составляла 1,2 и 1,8 мг, исследования 5 и 6 – поддерживающая доза 1,8 мг.

Контроль гликемии

Динамика снижения HbA_{1c} в этих исследованиях составила в среднем до 1,6%. Максимальное снижение HbA_{1c} при добавлении лираглутида к монотерапии метформином составило 2,74% в подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} >9,5%.

Два года монотерапии лираглутидом (1,8 и 1,2 мг) продемонстрировали значительное и устойчивое улучшение контроля гликемии (-1,1; -0,9% соответственно, в сравнении с -0,6% на глимепириде); массы тела (-2,7 кг; -2,1 кг в сравнении с +1,1

кг на глимепириде), при низком риске гипогликемий (в 6 раз реже) в сравнении с монотерапией глимепиридом [9].

Метаанализ проведенных исследований LEAD продемонстрировал, что усиление предшествующей сахароснижающей терапии лираглутидом в одной инъекции в сутки, в 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%. При этом доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}<7% на фоне комбинированной терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг составила 71% [15].

Частота гипогликемий

Важно отметить, что улучшение контроля 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 случая на больного в год) [9]. 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. Некоторое повышение частоты легких гипогликемий было отмечено в исследовании LEAD 5 – 1,2 случая на больного в год [12]. Это связано с наличием в комбинации с лираглутидом глимеперида. Результаты данного исследования говорят о необходимости своевременной титрации дозы секретогогов при комбинации с лираглутидом для уменьшения риска возникновения гипогликемий.

Динамика массы тела

Лираглутид в исследованиях LEAD 1 – 6 приводил к значимому снижению веса, как при монотерапии, так и в комбинации с глитазонами и инсулином гларгин, которые традиционно вызывают увеличение массы тела [9–14].

Потеря веса происходила в первые 16 недель лечения и поддерживалась на достигнутом уровне в течение года (а в расширенной фазе исследования LEAD 3 – в течение 2-х лет) лечения (рис. 3). Уменьшение веса было тем выраженнее, чем выше был исходный индекс массы тела (от 2 до 7 кг в год). Потеря массы тела происходила в основном за счет висцерального жира, что подтверждалось как уменьшением окружности талии (на 3 – 3,6 см), так и композиционным изучением состава жира с помощью компьютерной томографии. Исследования программы LEAD продемонстрировали, что снижение массы тела на лираглутиде выражено в большей степени по мере увеличения исходного ИМТ.

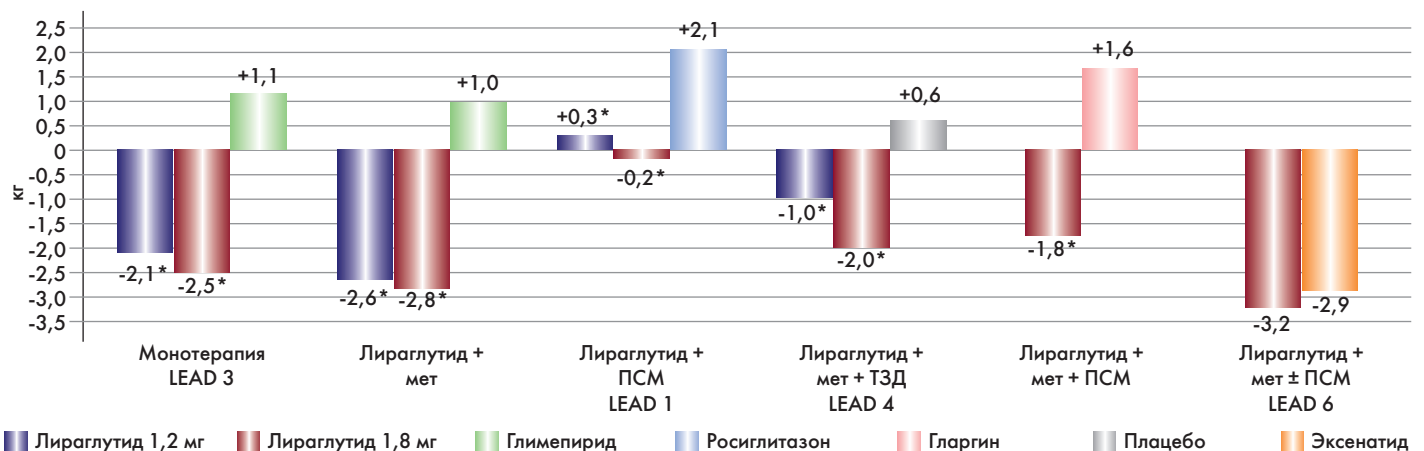


Рис. 3. Динамика массы тела в исследованиях программы LEAD [9-14]

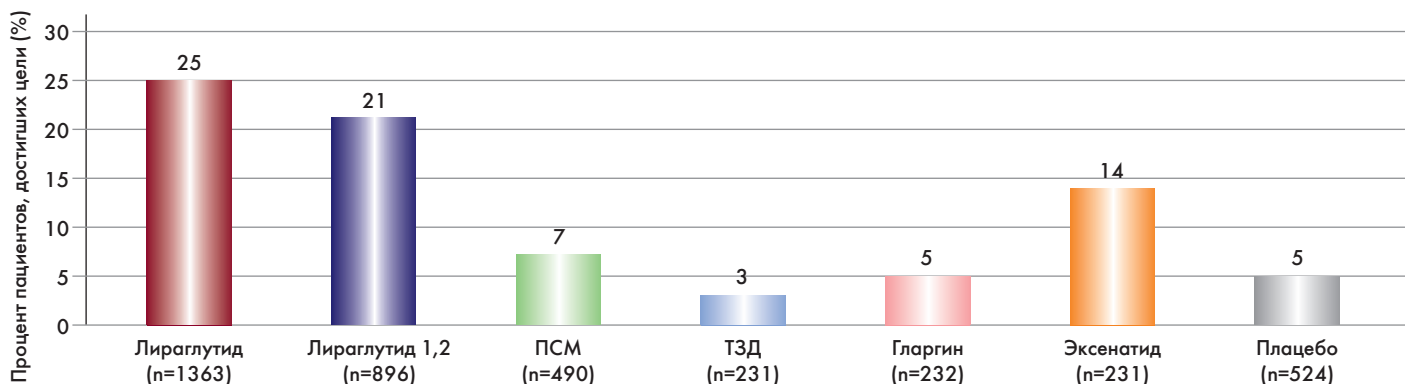


Рис. 4. Достижение комплексной цели на фоне терапии лираглутидом, суммарная точка: $HbA_{1c} < 7,0\%$ + стабильная масса тела + САД < 130 мм рт.ст. [20]

Сравнение лираглутида и эксенатида

В ходе открытого 26-недельного исследования, LEAD-6, сравнивались два представителя класса агонистов рецепторов ГПП-1: производное эксендина эксенатид и аналог человеческого ГПП-1 – лираглутид [13]. Лираглутид в дозе 1,8 мг более значимо снижал уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 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 АД было приблизительно одинаковым в обеих группах. 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).

Сравнение лираглутида с ингибитором ДПП-4

Издание The Lancet опубликовало результаты первого исследования по сравнению первого аналога человеческого ГПП-1 для введения один раз в сутки – Виктоза® (лираглутид) – с ингибитором ДПП-4 ситаглиптином (Янувия®) [16]. Было показано, что в течение 26 недель лечения препарат Виктоза® обеспечивает значительно большее снижение уровня HbA_{1c} , ГПН и массы тела по сравнению с Янувия®, со схожей или более высокой удовлетворенностью лечением в целом. Почти в два раза больше участников исследования, получавших лечение препаратом Виктоза®, достигли цели – $HbA_{1c} < 7\%$ по сравнению с группой, получавшей лечение Янувия® (56 и 44% в дозировках 1,8 и 1,2 мг в группе Виктоза® против 22% в группе Янувия®).

Динамика АД и маркёров сердечно-сосудистого риска

Лираглутид «унаследовал» от ГПП-1 не только сахароснижающий эффект, но и кардиопротективные свойства. В исследованиях программы LEAD было отмечено достоверное снижение уровня систолического АД, которое наблюдалось приблизительно через 2 недели от начала лечения и максимально достигало 6,6 мм рт.ст. при дозе 1,2 мг и 5,5 мм рт.ст. при дозе 1,8 мг.

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 [17].

Помимо этого на фоне приема наибольшей дозы лираглутида снижались уровни трех биомаркеров сердечно-сосудистого риска (уровень триглицеридов, ингибитор активатора плазми-

ногена-1 (PAI-1) и натрийуретический пептид типа В) по сравнению с плацебо. PAI-1 и hs-CRP являются провоспалительными биомаркерами, ассоциированными с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости [18–19].

Снижение систолического АД, массы 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 метаанализа исследований LEAD 1–6 подтверждают возможность комплексного терапевтического воздействия на спектр проблем СД2: 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 [20] (рис. 4).

Метаанализ исследований LEAD показал следующие неоспоримые преимущества лираглутида в сравнении с представителями всех классов сахароснижающих препаратов: отношение шансов достижения контроля HbA_{1c} и массы тела без гипогликемий для лираглутида в 2,0 – 10,3 раза выше, чем у пациентов, получающих препараты сравнения. Все результаты статистически значимы.

Таким образом, на фоне применения препарата Виктоза® процент пациентов, у которых удается добиться контроля показателей HbA_{1c} , массы тела и САД выше, чем при терапии любыми препаратами сравнения. Масштабная программа клинических исследований свидетельствует о том, что применение Виктозы® один раз в сутки соответствует клиническим потребностям при СД2. В РФ препарат зарегистрирован к применению у больных СД2 и получил одобрение ассоциации эндокринологов страны [21].

Подводя итоги вышесказанному, можно выделить **основные характеристики препарата лираглутид (Виктоза®)** при лечении СД2:

- значимое и стабильное улучшение HbA_{1c} ;
- раннее и устойчивое снижение массы тела, что исключительно важно при СД2;
- клинически значимое снижение АД;
- улучшение функции β -клеток поджелудочной железы;
- низкий риск гипогликемий;
- введение один раз в сутки.

На сегодняшний день, безусловно, сложно представить оптимальную терапию СД2 без баланса между эффективным гликемическим контролем и минимизацией риска гипогликемий. Но потенциальная возможность влияния на «ключевую поломку» – прогрессирующее снижение функции β -клеток, воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска (провоспалительные маркеры, САД, масса тела), без сомнения, открывает новый этап в терапии СД2.

Литература

1. Garber A. Glucagon-like peptide-1 – based therapies: new developments and emerging data. *Journal Compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd Diabetes // Obesity and Metabolism.* – 2008. – 10 (Suppl. 3). – P. 22–35.
2. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia* 1986; 29: P. 46–52.
3. Kolterman O., Kim D.D., Shen L., Ruggles J.A. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2005. – 62. – P. 173–181.
4. Vilsbøll T. Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2007. – 16. – P. 231–237.
5. Vilsbøll T., Zdravkovic M., Le-Thi T. et al. Liraglutide, a long-acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2007. – 30. – P. 1608–1610.
6. Vilsbøll T., Brock B., Perrild H. et al. Liraglutide, a oncedaily human GLP-1 analogue improves beta-cell function and arginine stimulated insulin secretion at hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* – 2008. – 25. – P. 152–156.
7. Vilsbøll T., Zdravkovic M., Le-Thi T. et al. Liraglutide treatment, blood pressure and biomarkers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: 14 weeks monotherapy study // *Diabetes.* – 2006. – 55 (Suppl. 1). – P.O.
8. 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.* Published online March 16, 2009 (DOI:10.2337/dc08-2124).
9. Garber A. et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial // *Lancet.* – 2009. – 373(9662). – P. 473–481.
10. Marre M. et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) // *Diabetic Medicine.* – 2009. – P. 268–278.
11. 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.* – 2009. – 32. – P. 84–90.
12. 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.* – 2009. – 52. – P. 2046–2055.
13. 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.* – 2009. – 374. – P. 39–47.
14. 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 Diabetes.* – 2009. – 58 (Suppl. 1). – A42 (abstract 162-OR).
15. Nauck M., Pratley R. et al. Adding Liraglutide to Existing Therapy rather than Substituting it for Existing Therapy Produces Greater Improvement in Glycemic Control: Evidence from a Meta-analysis. // *69th ADA Scientific Sessions Abstract Book.* – 2009. – Poster 549.
16. Pratley et al. Liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin, in subjects with type 2 diabetes: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial // *Lancet.* – 2010. – 375. – P. 1447–1456.
17. 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.* – 2006. – 12. – P. 694–699.
18. Vilsbøll T., Zdravkovic M., Le-Thi T. et al. Liraglutid treatment, blood pressure and biomarkers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: 14 weeks monotherapy study // *Diabetes.* – 2006. – 55 (Suppl. 1).
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Комментарии ведущих специалистов к статье «Влияние лираглутида на биомаркеры сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа» // *Болезни сердца и сосудов.* – 2009. Том 4, № 2. – С.
20. Zinman B., Buse J. et al. Liraglutide more effectively achieves a composite endpoint for HbA1c, SBP and weight change than other diabetes therapies Liraglutide meta-analyses // *69th ADA Scientific Sessions Abstract Book.* – 2009. – Poster 537.
21. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* – 2009. – Специальный выпуск. С. 1–3.

Шестакова Марина Владимировна д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru