

Сочетание улучшения контроля гликемии и снижения массы тела с минимальным риском гипогликемий – недостижимая цель вчера, реальность сегодня

Г.Р. Галстян

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Число больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в мире неуклонно растет. В мире зарегистрировано более 285 млн больных сахарным диабетом (СД), а к 2030 г. ожидается увеличение их числа до 438 млн человек, причем более 90% из них страдают СД2 [11]. В РФ количество зарегистрированных больных СД на 01.01.2010 превышает 3,1 млн человек, из них 2,8 млн имеют СД2. С учетом данных контрольно-эпидемиологических исследований фактическое число пациентов, имеющих СД в РФ, превышает 9 млн. человек [3].

В подавляющем большинстве случаев пациенты с СД2 или уже имеют в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) или имеют сочетание нескольких факторов риска развития ССЗ: избыточную массу тела или ожирение, повышенное артериальное давление, дислипидемию [4, 5, 15].

Достижение и долгосрочное поддержание стабильного метаболического контроля с момента установления диагноза является главной задачей лечения СД [1, 16, 18]. Адекватный метаболический контроль, как показали широко известные исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), позволяет значительно снизить риск развития макро- и микрососудистых осложнений СД [7, 20]. Однако достижение целевых параметров гликемии на традиционной сахароснижающей терапии, как правило, сопровождается или прибавкой массы тела, или увеличением риска гипогликемических эпизодов, или носит краткосрочный характер. Таким образом, та сахароснижающая терапия, которая применялась до недавнего времени, не обладала способностью не только упредить прогрессирующую потерю инсулинсекретирующей функции β -клеток у больных СД2, но и сопровождалась ухудшением таких неотъемлемых компонентов успешного лечения, как контроль массы тела и низкий риск гипогликемических эпизодов.

Требования к идеальному сахароснижающему препарату для лечения больных СД2 включают достаточный по снижению уровня гликемии потенциал, обеспечение долгосрочности гликемического контроля, при отсутствии прибавки массы тела, а в ряде случаев возможности ее снижения, а также низкий

риск гипогликемий. В последние годы важное значение придается отсутствию негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, а также возможности сохранения секреторной функции β -клеток. В течение нескольких десятилетий изучалась возможность использования потенциала инкретиновых гормонов и, в частности, наиболее важного из них – глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1) при лечении СД2. В ряде исследований были продемонстрированы физиологические свойства ГПП-1 как важного регулятора гомеостаза глюкозы [8, 14]. Показано, что при СД2 имеет место снижение эндогенной секреции и/или действия ГПП-1 при полной сохранности его стимулирующего эффекта на секрецию инсулина бета-клетками. Однако быстрая инактивация ГПП-1 (в течение 2 минут) под воздействием фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) ограничивало использование рекомбинантного ГПП-1 человека [13]. В связи с чем были созданы синтетические препараты ГПП-1, устойчивые к инактивирующему действию ДПП-4 (миметики и аналоги ГПП-1), а также препараты, блокирующие непосредственно сам фермент ДПП-4 (ингибиторы ДПП-4).

Оба класса препаратов воздействуют опосредованно на панкреатические островки, стимулируя секрецию инсулина и модулируя выработку глюкагона. Лечение агонистами ГПП-1 позволяет достичь фармакологических концентраций ГПП-1 в плазме, в отличие от ингибиторов ДПП-4, которые, снижая деградацию активной формы ГПП-1, способствуют повышению эндогенного уровня активного ГПП-1. Отсюда различия и в механизме действия: агонисты, кроме инсулинотропного действия, замедляют опорожнение желудка и снижают продукцию соляной кислоты в желудке, что приводит к ее адекватной продукции в ответ на прием пищи [17, 21]. Эти эффекты ГПП-1 способствуют регуляции переваривания содержимого желудка и замедлению пассажа пищи и всасыванию нутриентов, что снижает колебания уровня постпрандиальной гликемии и способствует более быстрому насыщению. Влияние ГПП-1 на регуляцию чувства насыщения не ограничивается только его влиянием на скорость опорожнения желудка, но подкрепляется также действием на гипоталамические и другие струк-

туры центральной нервной системы, участвующие в регуляции аппетита. В моделях на животных показано, что рецепторы к ГПП-1, имеющиеся в различных отделах ЦНС, включая ядра гипоталамуса и *area postrema*, вовлечены в процесс контроля потребления пищи [19]. Исследования показали, что введение ГПП-1 грызунам непосредственно в желудочки мозга приводит к дозо-зависимому снижению потребления пищи. Следует особо отметить, что циркулирующий в плазме ГПП-1 свободно проникает через гемато-энцефалический барьер и связывается с рецепторами в соответствующих структурах ЦНС. В исследованиях на животных выявлено, что уменьшение потребления пищи, обусловленное введением ГПП-1, блокируется одновременным введением антагониста ГПП-1 [19]. Кроме того, многократное внутривенное введение ГПП-1 грызунам приводит к долговременному снижению потребления пищи и массы тела [6]. Таким образом, воздействие ГПП-1 на ядра гипоталамуса одновременно с воздействием на скорость опорожнения желудка способствуют быстрому наступлению насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи и, как следствие, снижению массы тела.

В мае 2010 г. в России зарегистрирован первый аналог человеческого ГПП-1 для введения однократно в день — препарат Виктоза® (лираглутид). Интерес данной публикации для читателей журнала определяется новыми терапевтическими возможностями, присущими препарату в отношении влияния на динамику массы тела у пациентов с СД2 и избыточным весом.

Виктоза® (лираглутид) — первый и единственный аналог человеческого ГПП-1 с 97% гомологичностью нативному ГПП-1. Исследования II фазы, где наряду с оценкой эффективности препарата была поставлена задача установления его оптимальной дозы, показали, что лираглутид обладает всеми ожидаемыми свойствами ГПП-1: его введение один раз в сутки обеспечивает контроль глюкозы в течение 24 часов, низкую частоту гипогликемий, а также снижение массы тела у большинства пациентов [10]. Инсулинотропное

действие инкретин-направленной терапии дополняется снижением массы тела за счет центральных механизмов регуляции потребления пищи и замедлением скорости опорожнения желудка, что в целом в значительной мере влияет на более быстрое появление чувства насыщения и позволяет существенно ограничить количество принимаемой пищи. Замедление продвижения пищи способствует более медленному всасыванию нутриентов, что, в свою очередь, влияет на постпрандиальную гликемию [2].

Благоприятное влияние лираглутида на динамику массы тела, отмеченное в ряде доклинических исследований, получило свое подтверждение в серии исследований LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes — Эффекты и действие лираглутида при диабете).

Программа LEAD включала 6800 пациентов с СД2, из которых 4600 получали препарат Виктоза®. Программа осуществлялась в 600 центрах в 41 стране, включая Россию. Анализируя результаты программы LEAD, можно заключить, что сегодня стало возможным сочетать управление гликемическим контролем с управлением факторами сердечно-сосудистого риска. Так, лираглутид в исследованиях LEAD 1–6 приводил к значимому снижению массы тела как при монотерапии, так и в комбинации с различными классами пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и инсулином (рис. 1).

В отличие от терапии препаратами сравнения — производными сульфамочевина, тиазолидиндионами, инсулином — терапия лираглутидом приводит к значимому, стойкому снижению массы тела.

Важно отметить, что снижение массы тела отмечалось даже у пациентов, получавших лираглутид в комбинации с препаратами сульфамочевина, терапия которыми обычно ассоциируется с увеличением массы тела. Длительная (52-недельная) монотерапия лираглутидом в дозе 1,2 мг или 1,8 мг/сут привела к снижению массы тела на 2,1 и 2,5 кг, соответственно, в сравнении с ее увеличением на 1,1 кг на фоне терапии глимепиридом в стандартной терапевтической дозе 8 мг/сут.

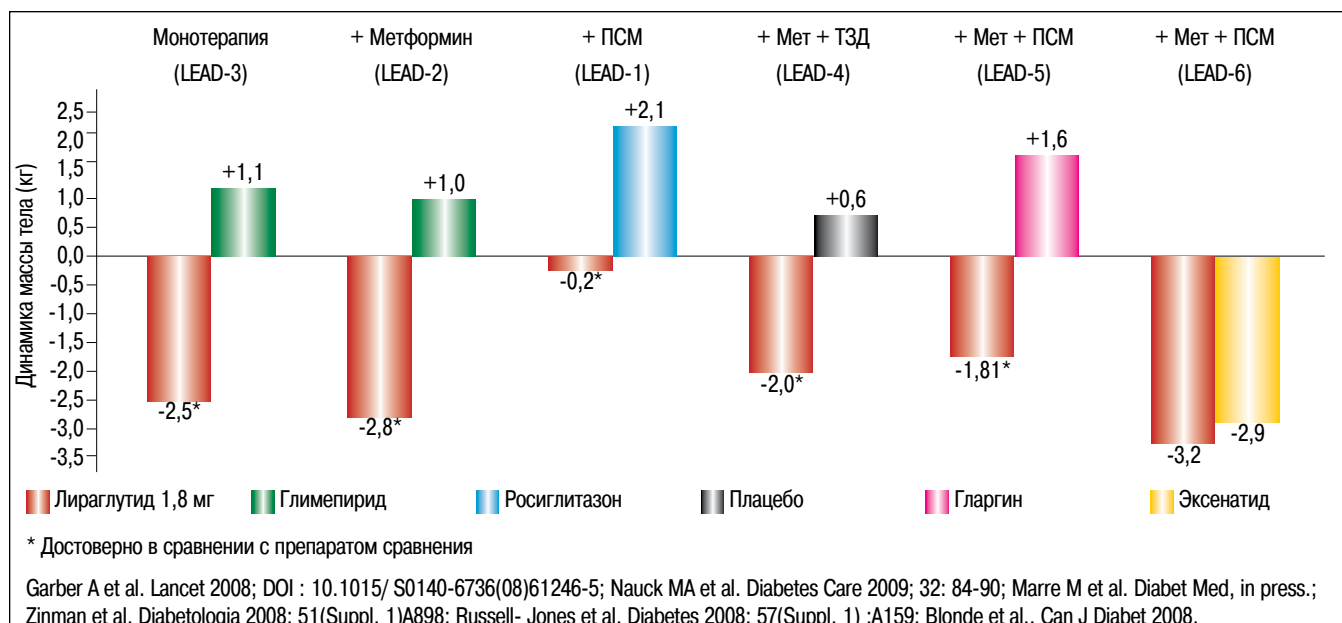


Рис. 1. Снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом у пациентов с СД 2 типа

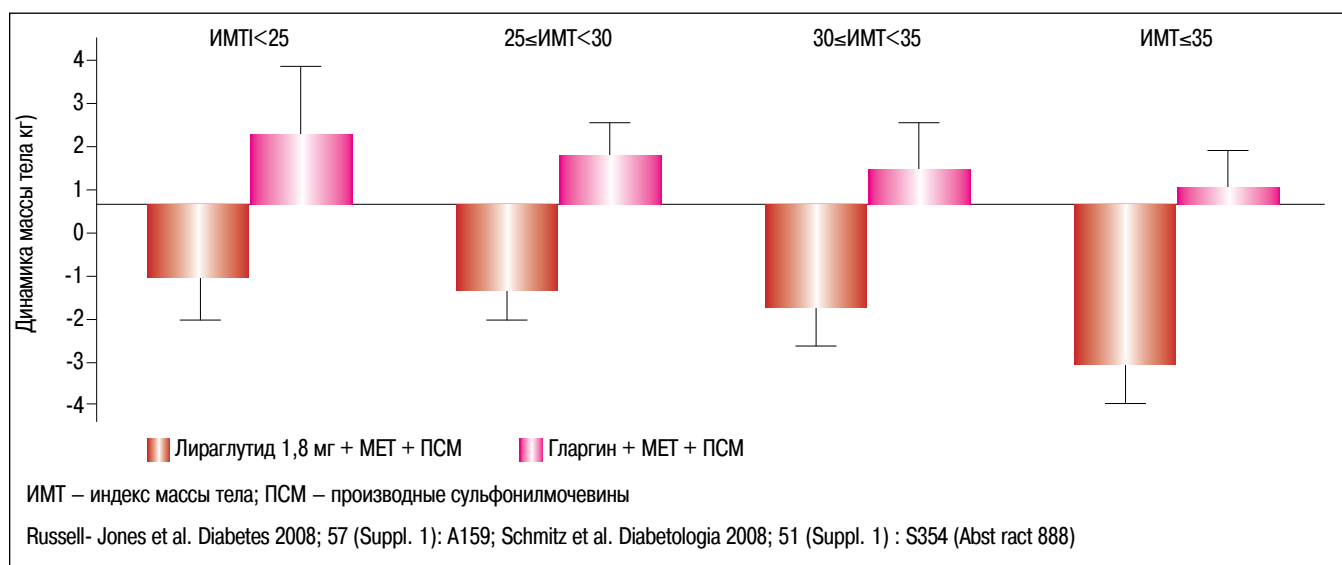


Рис. 2. Динамика массы тела на фоне терапии лираглутидом в зависимости от исходного ИМТ

Клинически значимое снижение массы тела наблюдалось уже в первые недели лечения и поддерживалось в течение всего периода наблюдения [10].

При этом необходимо отметить, что, согласно данным метаанализа исследований LEAD 1–5, снижение массы тела прямо пропорционально зависело от исходного индекса массы тела (ИМТ) (рис. 2) и было максимальным у пациентов с выраженным ожирением (ИМТ > 35), в то время как у пациентов с ИМТ, близким к нормальным значениям (< 25), на фоне применения лираглутида в комбинации с ПССП масса тела практически не изменилась (Δ ИМТ = -0,1–0,2).

Показательно, что снижение массы тела при приеме препарата Виктоза® не связано с возможным развитием желудочно-кишечного дискомфорта. Снижение массы тела происходило как у пациентов с явлениями тошноты, так и у больных с хорошей переносимостью препарата. Наиболее значимое снижение массы тела происходило в течение первых 16 недель терапии и поддерживалось на достигнутом уровне в течение года (а в расширенной фазе исследования LEAD-3 – в течение 2 лет) лечения.

Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты возникал приблизительно у 15% больных на начальных этапах лечения, носил транзиторный характер, а в последующем сохранялся лишь у 5% больных. Необходимо помнить, что физиологическим эффектом ГПП-1 является снижение количества потребляемой пищи за счет более быстрого насыщения, как у здоровых, так и у больных сахарным диабетом. Ощущение тошноты может быть связано с чувством переполнения желудка, сопоставимым с тем, что появляется у человека при переизбытке. В связи с этим, появление тошноты может быть связано с появлением у пациентов «забытого» ощущения насыщения. Именно поэтому те пациенты, у которых развивается подобный дискомфорт, испытывают его лишь в начале терапии. Для минимизации дискомфорта предусмотрена начальная доза препарата 0,6 мг, с титрацией через неделю до 1,2 мг. Для уменьшения вероятности возникновения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо объяснить

пациенту необходимость уменьшения размеров порций, поскольку лираглутид способствует ускорению насыщения.

Необходимо подчеркнуть, что снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом происходит преимущественно за счет снижения висцерального и абдоминального жира, что было подтверждено результатами компьютерной томографии. Так, в исследовании Jendle J. и соавт., снижение объема висцеральной жировой ткани составило 13–17%. Имеются также данные, свидетельствующие о снижении степени стеатогепатоза на фоне терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг в сочетании с метформином, в сравнительном исследовании с комбинацией глимеипирид в сочетании с метформином [12]. Эти важные положительные эффекты лечения лираглутидом в комплексе с уменьшением гликемии натощак и после еды, а также тенденцией к улучшению липидного профиля и систолического артериального давления могут существенным образом повлиять на риск развития хронических осложнений СД2.

Исследования по действию лираглутида у лиц с ожирением без сахарного диабета близятся к завершению. Предварительные результаты свидетельствуют о высоком потенциале препарата при лечении ожирения. В исследовании Finer N. и соавт. показано, что применение лираглутида в дозах 1,2–3,0 мг один раз в день у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе нормализует показатели гликемии более чем в 90% случаев. Снижение массы тела на фоне лечения лираглутидом было более значимо, по сравнению с препаратом сравнения и плацебо и составило в среднем -2,1 кг [95% ДИ -3,6; -0,6] (при дозировке лираглутида 1,2 мг) и -4,4 кг [95% ДИ -6,0; -2,9] (при дозировке лираглутида 3,0 мг) [9].

В заключение хотелось бы отметить, что результаты проведенного метаанализа исследований LEAD 1–6 подтверждают возможность комплексного терапевтического воздействия на целый спектр проблем СД2: лираглутид в сравнении с другими сахароснижающими препаратами обеспечивает более эффективное достижение целевого комбинированного показателя

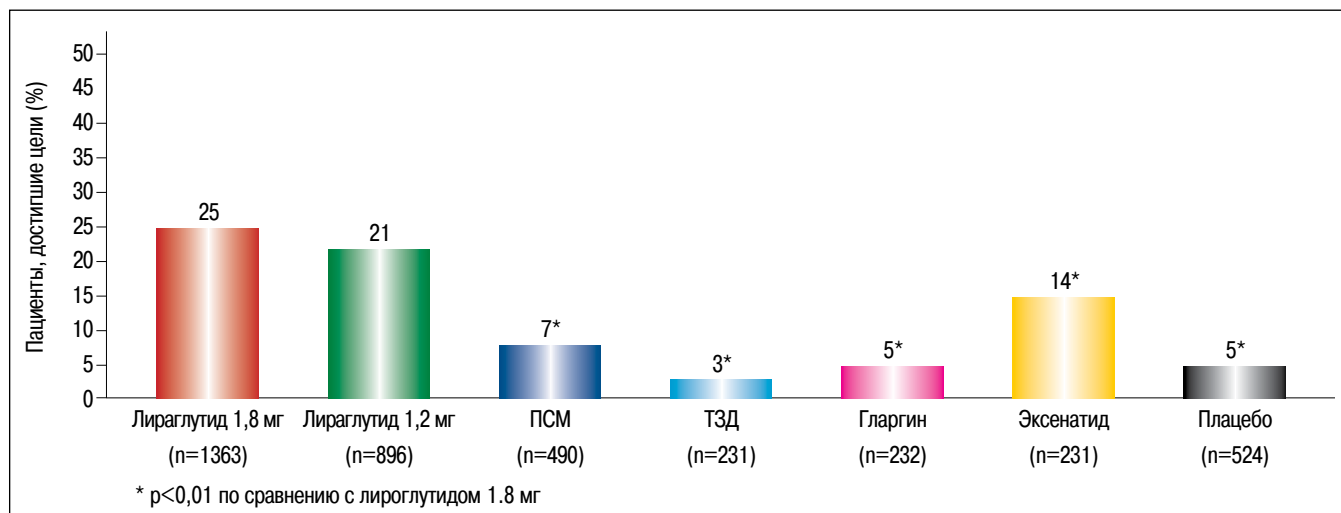


Рис. 3. LEAD метаанализ: комбинированный критерий ($HbA_{1c} < 7\%$, САД < 130 мм рт.ст., отсутствие увеличения массы тела)

лечения больных СД2 — уровня гликированного гемоглобина < 7%, отсутствия увеличения массы тела и систолического артериального давления < 130 мм рт. ст. (рис. 3).

Т.о., лираглутид является человеческим аналогом ГПП-1 с высокой степенью гомологичности к нативному инкретину. Данная модификация структуры ГПП-1 позволяет вводить препарат один раз в любое время суток, вне зависимости от приема пищи. Крупные, долгосрочные исследования подтвердили клиническую эффективность лираглутида в отношении значимого улучшения показателей гликемического контроля: уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак и постприандальной гликемии. Данные исследований свидетельствуют, что улучшение показателей углеводного обмена отме-

чалось как у пациентов с относительно недавним развитием заболевания, получавшим ранее диетотерапию и/или монотерапию ПССП, так и среди пациентов с более длительным анамнезом заболевания, у которых, несмотря на комбинированную терапию двумя ПССП, не удавалось достичь удовлетворительного контроля заболевания. Значимое снижение гликированного гемоглобина при использовании препарата Виктоза® (лираглутид) сопровождается значительным снижением массы тела и, что крайне важно, не приводит к повышению частоты гипогликемических эпизодов. Это позволяет говорить о новых возможностях ведения довольно проблематичной категории пациентов, у которых традиционная сахароснижающая терапия малоэффективна или сопряжена с высоким риском развития побочных эффектов терапии.

Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание четвертое. / Под ред. Акад. Дедова И.И. и проф. Шестаковой М.В. — М., 2009.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. — М., 2010. — С. 62–69.
- Майоров А.Ю. Оценка эффективности обучения участковых терапевтов по программе управления сахарным диабетом 2 типа. Фарматека. — 2010. — № 16. — С. 87–95.
- American Heart Association, 2009. Available at <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1236204012112INTL.pdf>.
- Cheung et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006 // *Am J Med.* — 2009. — № 122. — P. 443–53.
- Davis H.R., Mullins D.E. et al. Effect of chronic central administration of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on food consumption and body weight in normal and obese rats // *Obes. Res.* — 1998. — № 6. — P. 147–156.
- Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group // *New Eng. J. Med.* — 1993. — № 329. — P. 977–986.
- Drucker D.J. The biology of incretin hormones // *Cell. Metab.* — 2006. — № 3. — P. 153–165.
- Finer N. et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, reverses incidences of prediabetes in obese subjects: a randomized placebo-controlled 20-week trial // *ADA*. — 2009, poster number 1729.
- 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.* — 2009. — № 373 (9662). — P. 473–481.
- IDF Diabetes Atlas (4th edition). — 2009. — № 26–27.
- Jendle J., Nauck M.A. et al. Лираглутид, аналог человеческого ГПП-1 для введения один раз в день, снижает процентное содержание жира, висцеральной и подкожной жировой ткани. И печеночный стеатоз, в сравнении с глиме-
- ридом, при назначении в дополнение к терапии метформином у пациентов с СД 2 типа // *ADA*. — 2008; oral presentation 106.
- Kieffer T. et al. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV // *Endocrinology.* — 1995. — № 136. — P. 3585–3596.
- Kreymann B. et al. Glucagon-like peptide-17-36: a physiological incretin in man // *Lancet.* — 1987. — № 2. — P. 1300–1304.
- Morrish et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetologia.* — 2001. — № 44 (Suppl 2). — P. S14–S21.
- Rodbard H.W., Davidson J.A. Glycemic Control Algorithm, Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control // *Endocr Pract.* — 2009. — № 15(6). — P. 541.
- Schjoldager B.T. et al. GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — № 34. — P. 703–708.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2009 // *Diabetes Care.* — 2009. — № 32 (supl. 1). — P. S13–S61.
- Turton M.D. et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding // *Nature.* — 1996. — № 379. — P. 69–72.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* — 1998. — № 52(9131). — P. 837–853.
- Willms E., Werner J. et al. Gastric emptying, glucose responses and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — № 81. — P. 327–332.