АНАЛОГ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ЛИРАГЛУТИД (САКСЕНДА®): МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

© Романцова Т.И.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Разработка эффективных методов лечения ожирения с целью профилактики множества ассоциированных заболеваний относится к числу приоритетных задач современных биомедицинских исследований. В 2016 г. в Российской Федерации для терапии ожирения зарегистрирован аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид 3 мг (Саксенда®). В обзоре представлены данные литературы о механизмах действия ГПП-1 и лираглутида на аппетит и массу тела. Проведен анализ эффективности и безопасности препарата Саксенда® на основании результатов основных клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, глюкагоноподобный пептид-1, регуляция аппетита, лираглутид.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGUE LIRAGLUTIDE (SAXENDA®): MECHANISM OF ACTION, EFFICACY FOR THE TREATMENT OF OBESITY

© Romantsova T.I.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The development of effective methods of obesity treatment with the goal of preventing many associated diseases is among the priorities of modern biomedical research. In 2016 glucagon-like peptide-1 analog (GLP-1) liraglutide 3 mg (Saxenda®) was approved in the Russian Federation for the treatment of obesity. This review presents literature data on the effects of GLP-1 and liraglutide on appetite and body weight as well as an analysis of the effectiveness and safety of drug Saxenda based on the results of major clinical trials.

KEYWORDS: obesity, glucagon-like peptide-1, appetite regulation, liraglutide.

ВВЕДЕНИЕ

Условия окружающей среды древних предков человека оказали отчетливый прессинг на взаимозависимую эволюцию головного мозга и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В течение 4 млн лет объем мозга возрос от исходных значений 500–600 мм^3 у австралопитеков до 1300–1400 мм^3 у современных людей. Для поддержания стабильного метаболизма столь массивная экспансия объема головного мозга предопределила необходимость соответствующего изменения анатомии и физиологии желудочно-кишечного тракта. Умение пользования огнем, постепенное избавление от угрозы нападения хищников и, как следствие, увеличение доступности легко перевариваемых, калорийных продуктов питания послужили приоритетной предпосылкой подобных преобразований [1, 2]. В процессе совместной эволюции мозга и ЖКТ совершенствовались центральные и периферические механизмы, направленные на максимальное сохранение энергетических ресурсов. Продолжается ли генетически обусловленная предрасположенность к запасанию избыточной энергии и в наше время как адаптивное преимущество, обусловленное естественной селекцией, остается вопросом, обсуждаемым в рамках академических дебатов. Однако бесспорно, что «эволюция» характера питания (потребление большого количества высококалорийной пищи), наблюдающаяся в течение последних десятилетий, может свести к минимуму достижения миллионов лет биологической оптимизации, способствуя стремительной трансформации Homo sapiens в Homo obese. Данная трансформация оказывает негативное влияние на здоровье последующих поколений путем эпигенетического программирования [1, 3]. Изучение механизмов развития ожирения, разработка эффективных методов лечения с целью профилактики множества ассоциированных заболеваний относятся к числу приоритетных задач современных биомедицинских исследований.

Лираглутид (Виктоза®) в дозах 1,2 и 1,8 мг в день с 2010 г. успешно применяется в клинической практике для лечения больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). В ходе многочисленных исследований на фоне применения препарата отмечено клинически значимое снижение массы тела [4]. Для лечения ожирения в 2014 г. лираглутид 3 мг (Саксенда®) был зарегистрирован в США, в 2015 г. – в странах Евросоюза, в 2016 г. – в Российской Федерации. Механизм действия лираглутида на массу тела основан на активации рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (ГПП-1), являющегося физиологическим регулятором краткосрочного и долгосрочного энергобаланса.

ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД-1: СИНТЕЗ, СЕКРЕЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ

Ген проглюкагона экспрессируется α-клетками поджелудочной железы, энтероэндокринными L-клетками

© Russian Association of Endocrinologists, 2018
Received: 27.09.2017. Accepted: 27.09.2017.

doi: 10.14341/OMET201813-11

тонкого и толстого кишечника, а также нейронами головного мозга. Основной продукт данного гена – проглюкагон, включающий 160 аминокислот, – под влиянием проконвертазы 2 и проконвертазы 1/3 подвергается посттрансляционному тканеспецифическому процессингу. В результате расщепления проглюкагона в поджелудочной железе образуются глюкагон, глицентин-связанный панкреатический пептид, промежуточный пептид-1 и главный фрагмент проглюкагона. Процессинг проглюкагона в L-клетках кишечника и головном мозге приводит к образованию глюкагоноподобных пептидов -1 и -2, глицентина, промежуточного пептида-1 и оксинтомодулина [5].

Глюкагоноподобный пептид-1, секретируемый L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника, усиливает секрецию инсулина по глюкозозависимому механизму, т.е. осуществляет функцию инкретина. Перевариваемая пища, богатая жирами и углеводами, является основным стимулом секреции ГПП-1. Продукция гормона повышается как под влиянием смешанной пищи, так и при воздействии отдельных ее компонентов – глюкозы и других сахаров, жирных кислот, аминокислот, клетчатки. Период пребывания гормона в активной форме – ГПП-1(7–36) либо ГПП-1(7–37) – составляет не более 2 мин, затем он подвергается быстрому разрушению с образованием метаболитов ГПП-1(9–36) и ГПП-1(7–37) под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Вследствие инактивации лишь 25% вновь секретированных активных молекул ГПП-1 покидает ЖКТ, еще 45–50% подвергается разрушению в печени. Таким образом, в системном кровотоке присутствует не более 10–15% интактных молекул [6].

ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка, увеличивает его объем и подавляет секрецию соляной кислоты. Таким образом, ГПП-1 осуществляет роль подвздошно-кишечного тормоза – ингибирующего механизма, благодаря которому дистальные отделы кишечника регулируют транзит нутриентов в желудочно-кишечном тракте. В данном случае ГПП-1 представляет собой энтерогастрон. Замедление скорости эвакуации пищи способствует уменьшению уровня постпрандиальной гликемии. Роль ГПП-1 в гомеостазе глюкозы реализуется также путем снижения продукции глюкагона (уменьшение продукции глюкозы печенью); подавления апоптоза β-клеток, усиления их пролиферации и неогенеза [7].

Рецепторы ГПП-1 (ГПП-1Р), принадлежащие к семейству рецепторов, связанных с G-белком (7 трансмембранных доменов), локализованы на а-, β- и δ-клетках островков Лангерганса, а также в легких, сердце, сосудах, почках, коже, желудочно-кишечном тракте, жировой ткани, центральной нервной системе. Основными регионами, экспрессирующими ГПП-1Р в головном мозге, являются кора, гипоталамус (дугообразные, паравентрикулярные ядра, вентромедиальная зона), таламус, миндалина, бледный шар [8]. Подтверждено наличие ГПП-1Р в субфорникальном органе, срединном возвышении, area postrema (циркумвентрикулярные органы – зоны мозга с неполным гематоэнцефалическим барьером), гиппокампе, прилежащих ядрах, тегментальной зоне, ядрах одиночного тракта. Все указанные регионы головного мозга задействованы в регуляции энергетического баланса и поведенческих реакций, включая пищевое поведение [8, 9].

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО ГПП-1 НА АППЕТИТ И МАССУ ТЕЛА

ГПП-1 снижает аппетит у животных и человека. Первые исследования, выполненные в 1996 г., показали, что центральное (внутрижелудочковое) введение нативного ГПП-1 приводит к дозозависимому снижению количества принимаемого корма у крыс, этот эффект блокируется при применении антагониста рецепторов ГПП-1 эксендина (9–39). Уменьшение объема порции и частоты приема пищи у грызунов отмечалось также при интраперитонеальном и подкожном способах введения [10, 11]. В 1998 г. A. Flint и соавт. продемонстрировали, что внутривенная инфузия ГПП-1 в течение 5 ч здоровым добровольцам сопровождалась снижением аппетита (по данным визуальной аналоговой шкалы), увеличивала насыщение (ощущение наполнения желудка во время еды) и чувство сытости (промежуток времени между предыдущим и последующим приемом пищи). Как следствие, калораж очередной порции пищи, принимаемой после введения ГПП-1, уменьшался на 12% [12]. Существенное снижение аппетита под влиянием ГПП-1 было отмечено также у больных диабетом и ожирением в ходе исследований со сходным дизайном [13]. По данным мета-анализа, применение ГПП-1 в физиологических дозах снижало суточный калораж у пациентов в среднем на 11,7% эффективней по сравнению с плацебо [14]. Механизм действия эндогенного ГПП-1 на аппетит и массу тела определяется источником его синтеза.

ГПП-1, вырабатываемый на периферии L-клетками кишечника, обеспечивает краткосрочный контроль регуляции энергобаланса (повышает чувство сытости и насыщения) путем замедления опорожнения желудка. Данный эффект достигается благодаря паракринной активации ГПП-1Р, локализованных на афферентных волокнах блуждающего нерва. Периферические ветви афферентных волокон n. vagus, иннервирующие желудок и кишечник, посредством механо- и хеморецепторов обеспечивают мониторинг объема и характера нутриентов. Центральные терминали доставляют эту информацию в ствол головного мозга, где они образуют синаптические соединения с нейронами ядер одиночного тракта. Проекции этих нейронов направляются к гипоталамусу. Гипоталамус, в свою очередь, генерирует нисходящие импульсы, которые стимулируют либо ингибируют моторные волокна блуждающего нерва, достигающие желудка и кишечника [15]. Селективное нокаутирование ГПП-1Р, локализованных на афферентных волокнах n. vagus, приводит к увеличению скорости опорожнения желудка и возрастанию объема принимаемой пищи [16]. Возможность активации периферических ГПП-1Р зависит от энергетического статуса организма. В условиях натощак ГПП-1Р находятся в клеточной цитоплазме, соответственно сигналы эндогенного ГПП-1 не достигают рецепторов и не могут влиять на прием пищи. Постпрандиально происходит транслокация ГПП-1Р на поверхность клеточной мембраны [17].

Помимо ГПП-1Р, блуждающий нерв экспрессирует рецепторы многих других гормонов, вырабатываемых

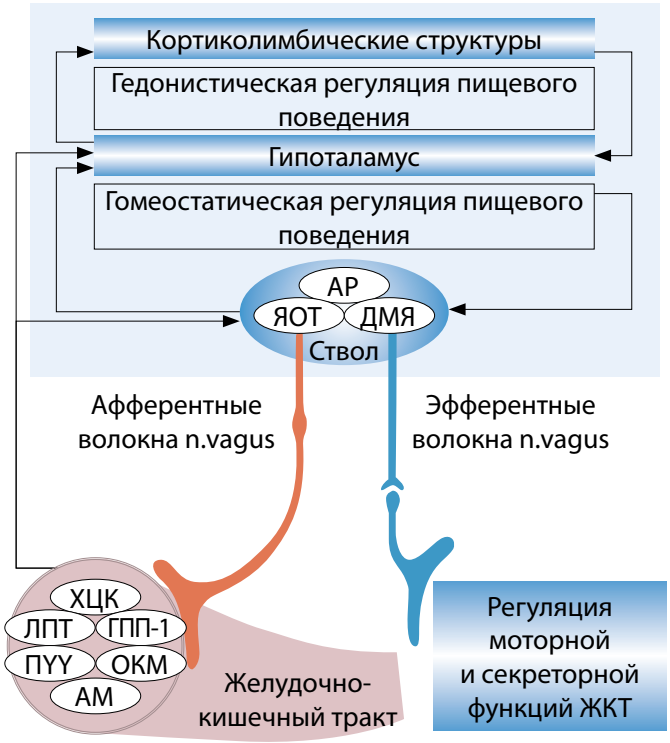

Рис. 1. Роль блуждающего нерва в реализации эффектов ГПП-1 и других гормонов желудочно-кишечного тракта (адаптировано из работы V.A. Pavlov и соавт., 2012).
АР – area postrema, ЯОТ – ядра одиночного тракта, ДМЯ – дорсальные моторные ядра блуждающего нерва, ХЦК – холецистокинин, ЛПТ – лептин, ОКМ – оксинтомодулин, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ПYY – пептид YY, АМ – амилин.

в ЖКТ. Анорексигенные гормоны (ГПП-1, холецистокинин, пептид YY, лептин, несфатин-1, амилин) повышают, в то время как орексигенный гормон грелин подавляет активность афферентных волокон n. vagus. При ожирении отмечается снижение чувствительности блуждающего нерва к сигналам анорексигенных гормонов, что обусловлено изменением состава микробиоты, развитием эндотоксемии и медленно прогрессирующего воспаления [15]. Роль блуждающего нерва в реализации эффектов ГПП-1 и других гормонов ЖКТ представлена на рисунке 1.

Продуцируемый энтероэндокринными клетками ГПП-1 может преодолевать гематоэнцефалический барьер через фенестрированные капилляры циркумвентрикулярных органов [18]. Не исключено, что даже крайне низкие концентрации периферического ГПП-1 способны активировать рецепторы головного мозга и оказывать определенный эффект на регуляцию аппетита. Однако основным их лигандом является ГПП-1, вырабатывающийся в нейронах ствола мозга. Нокаутирование гена проглюкагона в этой зоне приводит не только к гиперфагии, но и к увеличению массы тела [19]. Следовательно, ГПП-1, вырабатываемый в ЦНС в качестве нейротрансмиттера, осуществляет как краткосрочный, так и долгосрочный контроль энергобаланса [20]. В реализации этих эффектов задействованы ГПП-1Р, локализованные во всех регионах головного мозга, регулирующих массу тела. Гипоталамус и ствол головного мозга – ключевые структуры, обеспечивающие гомеостатический контроль пищевого поведения, направленный на поддержание постоянства энергетических запасов организма. Дорсальный вагусный комплекс ствола головного мозга, включающий моторные ядра блуждающего нерва, area postrema, ядра одиночного тракта, интегрирует восходящие интероцептивные и нисходящие висцеромоторные сигналы. Все отделы дорсального вагусного комплекса содержат ГПП-1Р, кроме того, нейроны ядер одиночного тракта – основной источник синтеза ГПП-1 в центральной нервной системе. Их активация подавляет прием пищи, супрессивный эффект продолжается в течение 24 ч [21]. От ядер одиночного тракта аксональные проекции ГПП-1-содержащих нейронов направляются к другим регионам головного мозга, включая гипоталамус. Повреждение нейрональных взаимосвязей между стволом и гипоталамусом устраняет анорексигенное действие ГПП-1 [22]. Дугообразные ядра гипоталамуса содержат два важнейших пула нейронов, оказывающих разнонаправленный эффект на массу тела. Катаболическим действием обладают нейроны, вырабатывающие проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Анаболический эффект вызывают нейроны, продуцирующие нейропептид Y (НПY) и агутиподобный белок (АПБ). Эти же нейроны продуцируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая подавляет активность катаболических нейронов. Внутрижелудочковое введение ГПП-1 отчетливо повышает активность ПОМК-КАРТ нейронов. В анорексигенных эффектах ГПП-1 задействованы также латеральная гипоталамическая зона (с участием орексина), паравентрикулярные ядра (с участием окситоцина, кортиколиберина и несфатина). Инъекции ГПП-1 в дорсомедиальный и вентромедиальный гипоталамус вызывают краткосрочную (до 1– 2 ч) гипофагию [21, 23].

Нарушение функции кортиколимбической системы награды, обеспечивающей получение удовольствия от особо вкусной (богатой жирами и углеводами) пищи, вносит решающий вклад в эпидемию ожирения [24]. Помимо участия в гомеостатическом контроле пищевого поведения, ГПП-1 обеспечивает гедонистический контроль энергобаланса: подавляет аппетит, не связанный с истинным дефицитом энергии. Активация ГПП-1Р, локализованных в прилежащих ядрах, вентральной тегментальной зоне, а также парабрахиальных ядрах ствола мозга приводит к снижению продукции дофамина, обеспечивающего мотивацию к приему высококалорийных продуктов питания. Мезолимбическая система награды участвует в формировании алкогольной, никотиновой, наркотической зависимости. Изучаются перспективы терапии, основанной на эффектах ГПП-1, для лечения данных состояний [25].

Современные технологии позволяют идентифицировать новые механизмы влияния ГПП-1 на массу тела. В частности, показано, что в небольших количествах ГПП-1 вырабатывается в нейронах луковицы обонятельного нерва и вкусовых клетках полости рта. Нарушение обонятельного и вкусового восприятия пищи вносит дополнительный вклад в индуцированную ГПП-1 гипофагию [26, 27]. Рецепторы ГПП-1 присутствуют в гиппокампе (регион теленцефалона, задействованный в формировании научения и памяти) и латеральной перегородке (структура мозга, регулирующая тревожное поведение). Селективная активация расположенных в этих зонах ГПП-1Р снижает объем порций и мотивацию к приему калорийной пищи у крыс [28, 29]. Препроглю-

кагонпродуцирующие нейроны ствола мозга взаимосвязаны с серотонинергическими нейронами. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ) модулирует продукцию ГПП-1 в ядрах одиночного тракта с помощью различных видов рецепторов: повышает посредством рецепторов 5-ГТ1А, снижает – с участием рецепторов 5-ГТ2С [30]. ГПП-1 играет важную роль в процессах дифференциации и трансдифференциации адипоцитов. При центральном его введении у грызунов отмечается повышение термогенеза в бурой жировой ткани, формирование бежевых адипоцитов в белой жировой ткани [31].

РОЛЬ ГПП-1 В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

На сегодняшний день бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. Кроме того, хирургические вмешательства (вертикальная гастропластика, гастрошунтирование) у многих больных СД2 приводят к стойкой ремиссии заболевания. Как у животных, так и у человека после операций отмечается как минимум десятикратное повышение уровня ГПП-1 вне зависимости от динамики массы тела [32]. Фармакологическая блокада ГПП-1Р с помощью антагониста рецепторов ГПП-1 эксендина (9–39) устраняет положительное воздействие бариатрических операций на углеводный обмен: подавляет прандиальную секрецию инсулина, ухудшает чувствительность к инсулину [33]. Соответственно, усиление продукции ГПП-1 рассматривается как важнейший механизм, обеспечивающий метаболическую эффективность бариатрических операций. Тем не менее, показатели динамики массы тела после бариатрической операции у крыс с нокаутированным геном ГПП-1Р сопоставимы с контрольной группой животных [34]. В качестве дополнительных факторов, обеспечивающих благоприятное влияние оперативных вмешательств на энергобаланс и углеводный обмен, изучается роль других гормонов ЖКТ (пептида YY, ГПП-2, оксинтомодулина, амилина), желчных кислот, кишечной микрофлоры [35].

Роль тошноты в снижении массы тела

Учитывая значимость для выживания вида, не удивительно, что регуляторные системы, обеспечивающие контроль приема пищи и защитные реакции, направленные на борьбу с токсинами (тошнота, рвота), тесно взаимодействуют на уровне ряда регионов головного мозга, включая ядра одиночного тракта, парабрахиальные ядра, миндалину. Уже в 90-е годы было отмечено, что внутрижелудочковое введение ГПП-1 у крыс наряду со снижением массы тела сопровождается симптоматикой висцерального недомогания: вкусовой аверсией, потреблением несъедобной каолиновой глины [36]. В связи с этим изначально специфичность анорексигенных эффектов ГПП-1 у ряда исследователей вызывала определенные сомнения. Вовлеченность центральных ГПП-1Р в адаптивные реакции организма на прием токсинов подтверждена во многих исследованиях. Так, например, блокада ГПП-1Р с помощью антагониста рецепторов ГПП-1 эксендина (9–39) устраняет вкусовую аверсию в ответ на введение хлорида лития [37]. Тем не менее, экспериментальные работы свидетельствуют, что в реализации индуцируемой ГПП-1 тошноты и гипофагии задействованы различные популяции рецепторов. Введение ГПП-1 как в латеральный, так и 4-й желудочки мозга сопровождается сопоставимым снижением аппетита у грызунов, но лишь инъекции в латеральный желудочек ассоциированы с негативными реакциями [38]. Активация ГПП-1Р ядер одиночного тракта приводит к снижению массы тела на фоне выраженных симптомов висцерального дискомфорта; побочных эффектов не отмечается при активации рецепторов, локализованных в паравентрикулярных ядрах, прилежащих ядрах, вентральной тегментальной зоне, гиппокампе [21, 39].

Механизм действия лираглутида на энергобаланс

Исследования у животных

Механизм действия нативного ГПП-1 и его фармакологических форм на массу тела имеет определенные отличия. Особенности влияния лираглутида на энергобаланс были уточнены благодаря выполненной в последние годы серии экспериментальных исследований у животных. Прежде всего было отчетливо установлено, что препарат обладает преимущественно центральным действием. Селективное нокаутирование гена рецепторов ГПП-1 в узловых ганглиях блуждающего нерва у крыс практически не влияло на индуцированное лираглутидом снижение массы тела, в то время как удаление гена, кодирующего ГПП-1Р, на уровне ЦНС существенно нарушало анорексигенный эффект препарата [40]. Сходные результаты были получены в работе A. Secher и соавт. (2014): субдиафрагмальная вагусная афферентная деафферентация не меняла эффект лираглутида на уменьшение приема пищи и массы тела у крыс. Эта же группа авторов установила, что при периферическом введении флуоресцентно меченый лираглутид 750 пересекает гематоэнцефалический барьер и накапливается во всех циркумвентрикулярных органах (срединном возвышении, субфорникальном органе, area postrema, сосудистом сплетении), а также в гипоталамических ядрах. Основной мишенью препарата являются дугообразные ядра гипоталамуса. При периферическом введении лираглутид 750 связывается с рецепторами ГПП-1, расположенными на анорексигенных ПОМК-КАРТ-продуцирующих нейронах, после чего отмечается интернализация препарата непосредственно в данный пул клеток и их активация. Орексигенные нейроны, вырабатывающие НПY и АПБ, не содержат рецепторов ГПП-1; снижение активности этой группы клеток под влиянием лираглутида происходит опосредованно путем ингибирования выработки ГАМК. Блокада ГПП-1Р, достигаемая путем прямого введения антагониста рецепторов ГПП-1 эксендина (9–39) в дугообразные ядра, приводит к устранению значимого влияния препарата на энергобаланс. Реализация анорексигенных и катаболических эффектов лираглутида осуществляется без участия ядер одиночного тракта, паравентрикулярных ядер гипоталамуса, area postrema [41]. В исследовании R.H. Anderberg и соавт. (2017) продемонстрировано, что рецепторы серотонина модулируют действие лираглутида. Отростки серотонинергических нейронов, тела которых локализованы в дорсальном шве, доставляют серотонин к ядрам гипоталамуса. Блокада рецепторов серотонина 5-ГТ1А на уровне гипоталамуса снижает эффект лираглутида на массу тела [30].

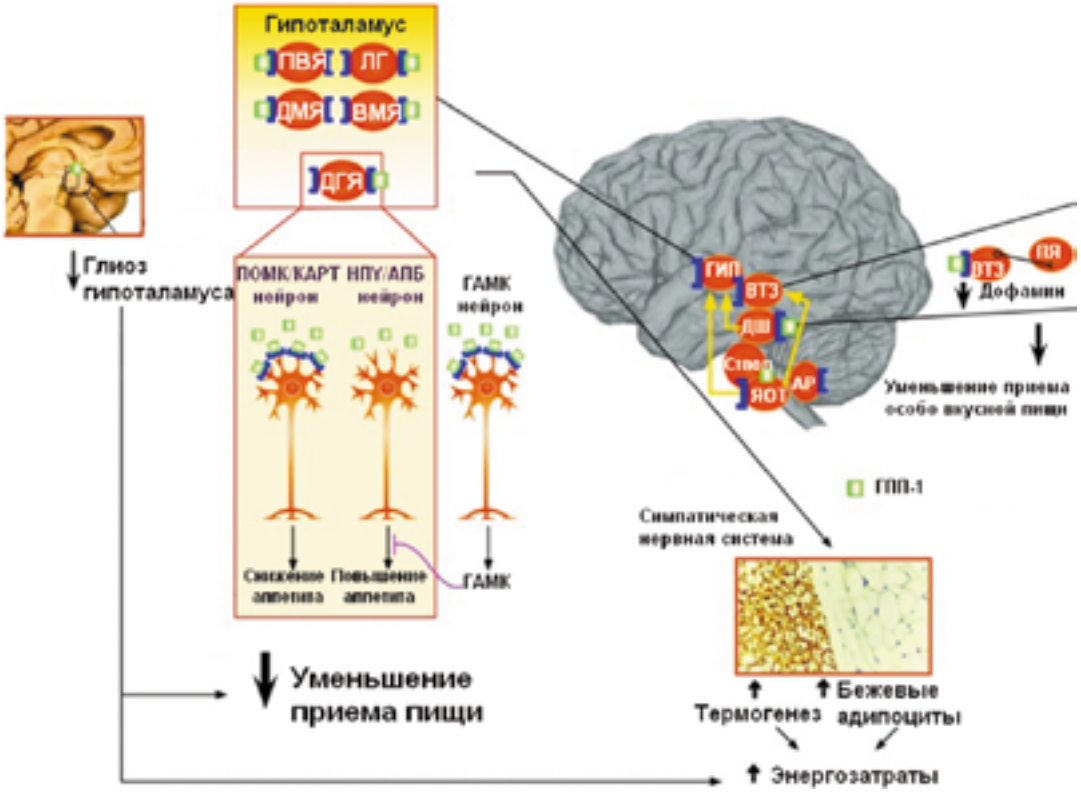

Рис. 2. Основные эффекты лираглутида на энергетический баланс (адаптировано из работы B. Geloneze и соавт., 2016).

ПВЯ – паравентрикулярные ядра, ЛГ – латеральный гипоталамус, ДМЯ – дорсомедиальные ядра, ВМЯ – вентромедиальные ядра, ДГЯ – дугообразные ядра, ПОМК – проопиомеланокортин, КАРТ – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, НПУ – нейропептид Y, АПБ – агутиподобный белок, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ГИП – гипоталамус, ВТЗ – вентральная тегментальная зона, АР – area postrema, ЯОТ – ядра одиночного тракта, ДШ – дорсальный шов, ПЯ – прилежащие ядра.

Медленно прогрессирующее воспаление на уровне ЦНС играет важнейшую роль в нарушении гомеостатического и гедонистического контроля пищевого поведения. Одним из морфологических субстратов воспаления является глиоз (разрастание патологической микроглии) в области дугообразных ядер гипоталамуса. Наличие нейровоспаления при ожирении подтверждено также в гиппокампе, стволе, коре, миндалине [42]. У животных с ожирением, индуцированным приемом жирной пищи, подкожное введение лираглутида подавляет нейровоспаление на уровне гипоталамуса и гиппокампа, повышает чувствительность к лептину на уровне ЦНС, активирует ПОМК-КАРТ-продуцирующие нейроны [43].

Внутрижелудочковое введение лираглутида стимулирует термогенез в бурых адипоцитах и трансдифференциацию белых адипоцитов в бежевые, однако это не сопровождается значимым изменением массы тела у изучавшейся группы мышей [44].

Исследования у человека

Влияние лираглутида на кортиколимбические структуры, обеспечивающие гедонистический контроль пищевого поведения, изучалось в работе O. Farr и соавт. (2016). В двойное слепое исследование был включен 21 пациент с СД2 и ожирением. В течение 17 дней больные получали лираглутид в дозе до 1,8 мг либо плацебо. В отличие от плацебо, в ответ на демонстрацию изображений высококалорийной еды лираглутид снижал активность париетальной коры, инсулы и подушки. С учетом функций данных отделов системы награды, препарат, соответственно, подавляет внимание к особо вкусной пище, восприятие ее привлекательности (гедонистической ценности) и мотивацию к ее приему [9].

Лираглутид оказывает минимальное влияние на моторику желудка. В двойном слепом перекрестном исследовании, выполненном J. van Can и соавт. (2013), участвовали 47 больных ожирением. Замедление опорожнения желудка наблюдалось лишь в течение первого часа после введения препарата, уже через 5 ч разница по сравнению с плацебо не прослеживалась. В этой же работе установлено, что влияние лираглутида на энергобаланс связано прежде всего со снижением потребления энергии, а не увеличением энергозатрат. Лираглутид vs плацебо статистически более значимо повышал чувство насыщения и сытости после еды, уменьшал выраженность голода, что, в итоге, уменьшало потребление энергии при приеме пищи ad libitum на 16%. Изучение газообмена в условиях респираторной камеры показало, что суточный расход энергии в основной группе был даже несколько ниже, чем в группе плацебо [45]. Механизм действия лираглутида представлен на рисунке 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА 3 МГ (САКСЕНДА®) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Существенное превосходство лираглутида 3 мг над плацебо по влиянию на массу тела подтверждено в ходе серии рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, входивших в программу SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals). Наиболее масштабным явилось исследование «SCALE,

ожирение и предиабет» продолжительностью 56 нед, проводившееся на базе 191 клинического центра из 27 стран мира. В исследование был включен 3731 пациент с ожирением либо избыточной массой тела в сочетании с дислипидемией и/или гипертензией. Больные были распределены в соотношении 2:1 в группы, получавшие лираглутид (2487 больных) либо плацебо (1244 пациента) в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам. Исходно медиана массы тела составила 106,2 кг±21,4 кг, у 61,2% больных был диагностирован предиабет. На 56-й неделе в группе лираглутида среднее снижение массы тела составило 8,4±7,3 кг, в группе плацебо – 2,8±6,5 кг. Снижение массы тела на 5% и более было достигнуто у 63,2% пациентов в группе лираглутида, по сравнению с 27,1% пациентов в группе плацебо; снижение массы тела на 10% и более отмечено соответственно у 33,1% vs 10,6% больных (p<0,001). Распространенность предиабета среди пациентов с установленным диагнозом при скрининге через 56 нед снизилась до 30,8%, в то время как в группе плацебо у такой же категории пациентов – до 67,3% [46].

Пациенты с установленным диагнозом предиабета на скрининге продолжили участие в исследовании продолжительностью до 3 лет. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 для назначения лираглутида 3 мг (n=1505) или плацебо (n=749). В основные задачи исследователей входило определение в изучавшихся группах пропорций пациентов с манифестным СД2, оценка времени до начала заболевания. В течение 3 лет наличие СД2 было зарегистрировано у 26 человек (2%), получавших Саксенду, vs 46 (6%) – плацебо. Отрезок времени до начала СД2 был в 2,7 раза больше у пациентов, получавших лираглутид vs плацебо, что соответствовало снижению риска развития заболевания на 80% (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13–0,34). Через 3 года динамика массы тела составила в среднем – 6,1% от исходных значений в группе пациентов, получавших Саксенду, и -1,9% – в группе плацебо [47].

В исследовании «SCALE, диабет» длительностью 56 нед проводилась оценка эффективности различных доз лираглутида по снижению массы тела у больных СД2. К моменту завершения исследования снижение массы тела составило 6,1% на фоне терапии лираглутидом 3 мг (n=412), 4,7% – на фоне применения препарата в дозе 1,8 мг (n=204), 1,9% – на плацебо. Доля больных, достигших уровня HbA_{1c} <7%, на фоне терапии лираглутидом 3 мг составила 69,2% (vs 27,2% – на плацебо) [48].

Целью исследования «SCALE, поддерживающая терапия» явилась оценка эффективности препарата Саксенда® в поддержании достигнутого на фоне изменения образа жизни снижения массы тела у больных ожирением либо избыточной массой тела в сочетании с дислипидемией и/или артериальной гипертензией. В течение вводного периода длительностью от 4 до 12 нед участникам исследования проводилась диетотерапия (суточный калораж 1200–1400 ккал), рекомендовалось повышение физической активности. Пациенты, добившиеся снижения массы тела на 5% и более, были рандомизированы в соотношении 1:1 для назначения лираглутида 3 мг (n=212) либо плацебо (n=210) в течение 56 нед. На фоне применения препарата Саксенда® дополнительное снижение массы тела составило в среднем 6,2% (vs 0,2% на плацебо), 84% больных сохранили достигнутый в период вводного периода результат (vs 48,9% на плацебо). К 4 неделе терапии лираглутидом снижение массы тела на 5% и более было отмечено у 68% больных (ранние респондеры). У этих пациентов спустя 56 нед применения препарата отмечено снижение массы тела на 9,9% в отличие от ранних не-респондеров (0%). В течение дополнительных 12 нед наблюдения после завершения исследования в группе больных, получавших Саксенду, сохранялось достигнутое снижение массы тела (-4,1%); в то время как в группе, получавшей плацебо, наблюдалась прибавка веса (+0,3%) [49, 50].

В исследование «SCALE, апноэ во сне» были включены пациенты с ожирением, страдавшие обструктивным апноэ во сне умеренной или тяжелой степени. После рандомизации в соотношении 1:1 больным назначали либо Саксенду (n=180), либо плацебо (n=179) в течение 32 недель. В группе больных, получавших лираглутид 3 мг, удалось добиться более значимого снижения индекса апноэ/гипопноэ (- 12,2 эпизодов/ч vs – 6,1 эпизодов/ч на плацебо), масса тела уменьшилась на 5,7% (vs 1,6% на плацебо) [51].

В ходе программы исследований SCALE было отмечено, что терапия лираглутидом 3 мг сопровождается снижением показателей систолического артериального давления, окружности талии, общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).. Как показали пилотные исследования, помимо влияния на общее количество жировой ткани, лираглутид уменьшает объем эпикардиального жира, снижает содержание триглицеридов в печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом, что также способствует снижению кардиометаболического риска [52, 53].

Согласно инструкции по применению, Саксенда® назначается в дополнение к диете и физической нагрузке пациентам с ожирением либо при избыточной массе тела, сопровождающейся как минимум одним характерным осложнением – артериальной гипертензией, дислипидемией, синдромом обструктивного апноэ во сне и др. Стартовая доза – 0,6 мг в сутки – еженедельно повышается на 0,6 мг до достижения 3 мг в сутки. Препарат вводится подкожно в область живота, бедра, плеча. При отсутствии снижения веса на 5% от исходных значений за 3 мес препарат отменяют. Наиболее частым побочным эффектом является тошнота (у 40% больных). Исследования показали, что влияние лираглутида 3 мг на массу тела не связано с тошнотой либо рвотой; эти побочные эффекты, как правило, отмечаются на начальных этапах лечения и в большинстве случаев являются преходящими. В результате работы с участием 2487 больных, получавших Саксенду, установлено, что снижение массы тела было сопоставимо среди больных, имевших эпизоды тошноты, и пациентов, не испытывавших тошноту [54]. На фоне терапии лираглутидом 3 мг отмечается повышение ЧСС (на 2–3 удара/мин выше по сравнению с плацебо). Крупномасштабные исследования для изучения отдаленных сердечно-сосудистых исходов при назначении лираглутида в дозе 3 мг, равно как и при применении других препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения в США и/или странах Евросоюза (лоркасерина, фентермина, комбинаций фентермин/топиромат, налтрексон/бупропион), не проводи-

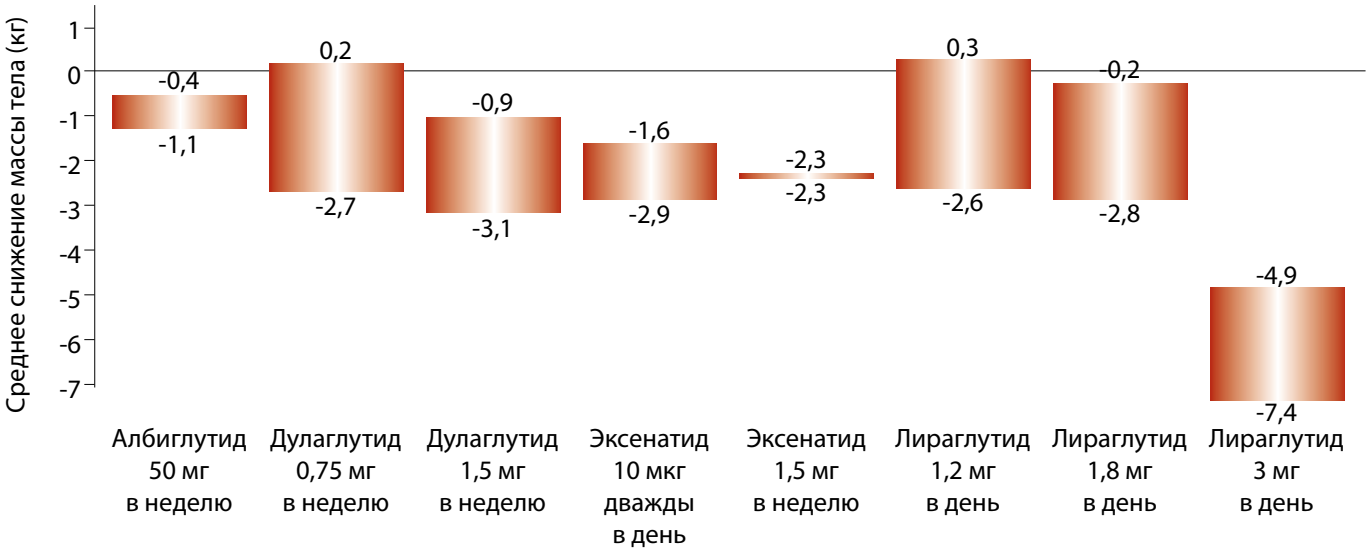

Рис. 3. Динамика массы тела на фоне применения агонистов ГПП-1Р (адаптировано из работы D.Isaacs и соавт., 2016).

лись. Тем не менее, следует учитывать, что исследование LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) по изучению отдаленных сердечно-сосудистых исходов на фоне длительного применения лираглутида (медиана 3,5 года) у пациентов с СД2 с участием 9340 больных СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировало более низкую частоту негативных событий на фоне применения лираглутида 1,8 мг (Виктоза®) по сравнению с плацебо [55]. Применение лираглутида может индуцировать развитие медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) у грызунов. В настоящее время отчетливых доказательств повышения риска данного заболевания при использовании лираглутида у человека не установлено, тем не менее, препарат противопоказан больным с МРЩЖ в анамнезе либо при семейном анамнезе МРЩЖ, а также при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2 типа. Связь между применением лираглутида, как и других агонистов ГПП-1Р, и развитием панкреатита и рака поджелудочной железы не подтверждена. Тем не менее, необходимо учитывать, что ожирение ассоциировано с более высоким риском указанных заболеваний. Следовательно, у больных с панкреатитом в анамнезе препарат рекомендуют назначать с осторожностью; при появлении симптомов панкреатита применение лираглутида прекращают. Кроме того, при ожирении, а также при резком снижении веса в связи с увеличением концентрации холестерина в желчи и снижением сократительной функции желчного пузыря риск образования камней в желчном пузыре увеличивается. В связи с этим у больных с желчекаменной болезнью (ЖКБ), а также холециститом в анамнезе препарат также следует применять с осторожностью. При развитии симптомов холецистита или обострении ЖКБ применение лираглутида прекращают.

СРАВНЕНИЕ ЛИРАГЛУТИДА С ДРУГИМИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И ИНГИБИТОРАМИ ДПП-4

Молекулярная структура агонистов ГПП-1Р предопределяет особенности их действия и эффективность влияния на массу тела. Крупномолекулярные формы агонистов ГПП-1Р (албиглутид, дулаглутид) практически не способны проникать через гематоэнцефалический барьер, их влияние на массу тела преимущественно обусловлено взаимодействием с периферическими рецепторами. Соответственно, крупномолекулярные формы оказывают менее выраженное действие на массу тела по сравнению с мелкомолекулярными формами (лираглутид, эксенатид). Для коротко действующих агонистов ГПП-1Р (эксенатид, ликсисенатид) характерен более длительный и выраженный ингибирующий эффект на моторику желудка, что приводит к отчетливому подавлению постпрандиальной гипергликемии. Влияние длительно действующих агонистов ГПП-1Р (лираглутид, албиглутид, дулаглутид) на моторику желудка преходящее вследствие развития тахифилаксии; эти препараты успешно устраняют гипергликемию натощак [56]. Ингибиторы ДПП-4 оказывают нейтральное действие на массу тела. Препараты этой группы повышают эндогенный ГПП-1 в пределах физиологических значений (10–25 пмоль/л), в то время как агонисты ГПП-1Р активируют рецепторы в фармакологических концентрациях. Например, уровень свободного активного лираглутида достигает 60–90 пмоль/л. Не менее важным фактором, предопределяющим отсутствие значимого влияния ингибиторов ДПП-4 на аппетит и массу тела, является взаимодействие ДПП-4 с другими субстратами, регулирующими энергобаланс. Блокада ДПП-4 сопровождается снижением содержания анорексигенных гормонов оксинтомодулина, пептида YY, а также повышением антилиполитического действия нейропептида Y и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида в жировой ткани. Изменение активности этих субстратов ДПП-4, в конечном итоге, нивелирует анорексигенные эффекты ГПП-1 [57, 58]. Сравнительная эффективность снижения массы тела на фоне применения агонистов ГПП-1Р представлена на рисунке 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокую эффективность, надежные профили безопасности и хорошую переносимость, подтвержденные в ходе рандомизированных клинических исследований, препарат Саксенда® (лираглутид 3 мг) может успешно применяться для фармакотерапии больных ожирением. Целесообразность назначения препарата

для лечения ожирения и профилактики ассоциированных заболеваний закреплена в соответствующих рекомендациях, разработанных ведущими экспертами США, стран Евросоюза [59, 60]. Основной механизм действия препарата на энергобаланс – активация рецепторов ГПП-1 в центральной нервной системе.

Как отмечает S.E. Kanoski (2016), мы лишь начинаем ориентироваться в системе нейрональных путей, обеспечивающих влияние ГПП-1 и его аналогов на аппетит и массу тела. На настоящий день ясно лишь то, что в реализацию анорексигенного действия эндогенного ГПП-1 и его фармакологических форм вовлечены обширные нейрональные сети, распространяющиеся далеко за пределы традиционно изучавшихся гипоталамических зон [21]. Уточнение спектра биологических эффектов ГПП-1, его взаимосвязей с другими пептидами (холецистокинином, ГПП-2, глюкагоном, амилином) способствует инициации исследований по разработке и внедрению в клиническую практику принципиально новых препаратов для лечения ожирения: семаглутида, двойных, тройных, четверных агонистов ГПП-1 и др. [61].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор подготовлен по инициативе автора при поддержке компании «Ново Нордиск». Исследование препарата лираглутид в рамках программы SCALE и исследования LEADER спонсированы компанией Novo Nordisk A/S (Дания). Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Конфликт интересов. Профессор Романцова Т.И. входит в состав экспертных советов и консультативных комитетов по препаратам Саксенда®, Редуксин, Редуксин Мет; читает лекции от компаний Ново Нордиск, Промомед; принимала участие в наблюдательных программах и клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Промомед», «Рош».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-774. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
2. Speakman JR. If Body Fatness is Under Physiological Regulation, Then How Come We Have an Obesity Epidemic? *Physiology*. 2014;29(2):88-98. doi: 10.1152/physiol.00053.2013.
3. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):497-499. doi: 10.1038/ng.3527.
4. Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1-9. doi: 10.1155/2015/157201.
5. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of Proglucagon Peptides: Role of Glucagon and GLP-1 in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):513-548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
6. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular Biology of Glucagon Receptor Superfamily Peptides: Mechanistic and Clinical Relevance. *Endocr Rev*. 2016;37(6):554-583. doi: 10.1210/er.2016-1078.
7. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(2):88-103. doi: 10.1016/j.tem.2016.10.001.
8. Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):954-1013. doi: 10.1124/pr.115.011395.
9. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(5):954-965. doi: 10.1007/s00125-016-3874-y.
10. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol*. 1996;271(4 Pt 2):R848-856.
11. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69-72. doi: 10.1038/379069a0.
12. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-520. doi: 10.1172/jci990.
13. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol*. 1999;276(5 Pt 2):R1541-1544.
14. Verdich C. A Meta-Analysis of the Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide on Ad Libitum Energy Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4382-4389. doi: 10.1210/jc.86.9.4382.
15. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):743-754. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
16. Krieger J-P, Langhans W, Lee SJ. Vagal mediation of GLP-1's effects on food intake and glycemia. *Physiol Behav*. 2015;152:372-380. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.001.
17. Ronveaux CC, Tome D, Raybould HE. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling. *J Nutr*. 2015;145(4):672-680. doi: 10.3945/jn.114.206029.
18. Orskov C, Poulsen SS, Morten M, Holst JJ. Glucagon-Like Peptide I Receptors in the Subfornical Organ and the Area Postrema Are Accessible to Circulating Glucagon-Like Peptide I. *Diabetes*. 1996;45(6):832-835. doi: 10.2337/diab.45.6.832.
19. Barrera JG, Jones KR, Herman JP, et al. Hyperphagia and Increased Fat Accumulation in Two Models of Chronic CNS Glucagon-Like Peptide-1 Loss of Function. *J Neurosci*. 2011;31(10):3904-3913. doi: 10.1523/jneurosci.2212-10.2011.
20. Barrera JG, Sandoval DA, D'Alessio DA, Seeley RJ. GLP-1 and energy balance: an integrated model of short-term and long-term control. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(9):507-516. doi: 10.1038/nrendo.2011.77.
21. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(10):R885-R895. doi: 10.1152/ajpregu.00520.2015.
22. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY3–36 and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal–brainstem–hypothalamic pathway. *Brain Res*. 2005;1044(1):127-131. doi: 10.1016/j.brainres.2005.03.011.
23. Katsurada K, Yada T. Neural effects of gut- and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7:64-69. doi: 10.1111/jdi.12464.
24. Дедов И.И., Романцова Т.И. Центральные и периферические механизмы регуляции массы тела. В кн. «*Морбидное ожирение*». / Под редакцией Дедова И.И. – **М.:**Медицинское информационное агенство; 2014. с. 17-57. [Dedov II, Romantsova TI. Tsentral'nye i perifericheskie mekhanizmy regulyatsii massy tela. In: Dedov II, editor. *Morbidnoe ozhirenie*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2014. p. 17-57. (In Russ)]
25. Hayes MR, Schmidt HD. GLP-1 influences food and drug reward. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2016;9:66-70. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.02.005.
26. Takai S, Yasumatsu K, Inoue M, et al. Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. *The FASEB Journal*. 2015;29(6):2268-2280. doi: 10.1096/fj.14-265355.
27. Thiebaud N, Llewellyn-Smith IJ, Gribble F, et al. The incretin hormone glucagon-like peptide 1 increases mitral cell excitability by decreasing conductance of a voltage-dependent potassium channel. *The Journal of Physiology*. 2016;594(10):2607-2628. doi: 10.1113/jp272322.
28. Hsu TM, Noble EE, Liu CM, et al. A hippocampus to prefrontal cortex neural pathway inhibits food motivation through glucagon-like peptide-1 signaling. *Mol Psychiatry*. 2017. doi: 10.1038/mp.2017.91.

29. Terrill SJ, Jackson CM, Greene HE, et al. Role of lateral septum glucagon-like peptide 1 receptors in food intake. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;311(1):R124-R132. doi: 10.1152/ajpregu.00460.2015.
30. Anderberg RH, Richard JE, Eerola K, et al. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analogs Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes*. 2017;66(4):1062-1073. doi: 10.2337/db16-0755.
31. 31Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, et al. Direct Control of Brown Adipose Tissue Thermogenesis by Central Nervous System Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Signaling. *Diabetes*. 2012;61(11):2753-2762. doi: 10.2337/db11-1556.
32. Salehi M, D'Alessio DA. Mechanisms of surgical control of type 2 diabetes: GLP-1 is the key factor—Maybe. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(6):1230-1235. doi: 10.1016/j.soard.2016.05.008.
33. Hutch CR, Sandoval DA. Physiological and molecular responses to bariatric surgery: markers or mechanisms underlying T2DM resolution? *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):5-19. doi: 10.1111/nyas.13194.
34. Wilson-Perez HE, Chambers AP, Ryan KK, et al. Vertical Sleeve Gastrectomy Is Effective in Two Genetic Mouse Models of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Deficiency. *Diabetes*. 2013;62(7):2380-2385. doi: 10.2337/db12-1498.
35. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2016;97(1):411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014.
36. Thiele TE, Van Dijk G, Campfield LA, et al. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversions in rats. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 2):R726-730.
37. Seeley RJ, Blake K, Rushing PA, et al. The role of CNS glucagon-like peptide-1 (7-36) amide receptors in mediating the visceral illness effects of lithium chloride. *J Neurosci*. 2000;20(4):1616-1621.
38. Kinzig KP, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J Neurosci*. 2002;22(23):10470-10476.
39. Kanoski SE, Rupprecht LE, Fortin SM, et al. The role of nausea in food intake and body weight suppression by peripheral GLP-1 receptor agonists, exendin-4 and liraglutide. *Neuropharmacology*. 2012;62(5-6):1916-1927. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.022.
40. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, et al. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2456-2463. doi: 10.1172/jci72434.
41. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-4488. doi: 10.1172/jci75276.
42. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005.
43. Barreto-Vianna ARC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. *Obesity*. 2016;24(3):626-633. doi: 10.1002/oby.21387.
44. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain–Adipocyte Axis. *Drugs*. 2017;77(5):493-503. doi: 10.1007/s40265-017-0706-4.
45. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2013;38(6):784-793. doi: 10.1038/ijo.2013.162.
46. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
47. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30069-7.
48. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2015;314(7):687. doi: 10.1001/jama.2015.9676.
49. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013;37(11):1443-1451. doi: 10.1038/ijo.2013.120.
50. Wharton S, Jacobsen P, Arrone L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and excercise from the SCALE Maintenance trial. Oral presentation number RS3:3. ECO. 2017.
51. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016;40(8):1310-1319. doi: 10.1038/ijo.2016.52.
52. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017. doi: 10.1111/dom.13007.
53. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity*. 2017;25(2):311-316. doi: 10.1002/oby.21718.
54. Lean M, C Le Roux C, Fujioka K, et al. The impact of gastrointestinal adverse events on weight loss with liraglutide 3.0 mg as adjunct to a diet and exercise program. AACE 2015; Abstract 2180335.
55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
56. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(3):203-216. doi: 10.1111/dom.12591.
57. Andersen ES, Deacon CF, Holst JJ. Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017. doi: 10.1111/dom.13018.
58. Isaacs D, Prasad-Reddy L, Srivastava SB. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(19):1493-1507. doi: 10.2146/ajhp150990.
59. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: 10.1159/000442721.
60. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Supplement 3):1-203. doi: 10.4158/ep161365.gl.
61. Jorsal T, Rungby J, Knop FK, Vilsbøll T. GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity. *Current Diabetes Reports*. 2015;16(1). doi: 10.1007/s11892-015-0693-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [**Tatiana I. Romantsova**, Sc.D., prof.];
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [Address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia];
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3870-6394; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.3-11. doi: 10.14341/OMET201813-11

TO CITE THIS ARTICLE:

Romantsova TI. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):3-11. doi: 10.14341/OMET201813-11