Новые возможности в терапии СД 2 типа: лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1

И.И. Дедов, М.В. Шестакова

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

На протяжении длительного времени для больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) после «краха» диетотерапии и лечения пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) выбора уже не оставалось – они вынуждены были начинать инсулинотерапию. Хорошо известно, что кроме позитивных факторов, связанных с возможностью быстрого достижения контроля гликемии, инсулинотерапия несет в себе и немало дискомфорта в лечении (изменение режима жизни) и побочных эффектов (прибавка массы тела, риск развития гипогликемических реакций).

Участь таких пациентов по сей день была бы предрешена, если бы в 1993 г. Nauck и соавт. [1] не опубликовали данные своего исследования, в котором они изучали сахароснижающий эффект глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у десяти пациентов с СД2. Эти пациенты отличались тем, что, находясь на диете или принимая препараты сульфонилмочевины, не могли достичь хорошего контроля гликемии. Внутривенное введение ГПП-1 таким больным натощак позволило достичь значительного увеличения секреции инсулина и С-пептида, а также подавить секрецию глюкагона. Как только были достигнуты нормальные значения глюкозы крови натощак, уровень секреции инсулина стабилизировался, а при низких значениях гликемии – снижался, что свидетельствовало о глюкозозависимом эффекте ГПП-1.

Что же представляет из себя ГПП-1?

- Это пептид, содержащий 30 аминокислот, вырабатываемый в L-клетках желудочно-кишечного тракта, т.е. являющийся ИНКРЕТИНОМ.
- Секретируется в ответ на прием пищи (прямая люминальная и опосредованная нейрогенная симуляция).
- Является естественным глюкорегуляторным пептидом

ГПП-1 обладает непосредственным эффектом на ткань поджелудочной железы, воздействуя на α-, β- и δ-клетки [2, 3]. Главным действием ГПП-1 является увеличение секреции инсулина, причем, что очень важно, инсулинотропный эффект ГПП-1 зависит от уровня глюкозы крови. Иными словами ГПП-1 повышает секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии и не влияет на нее при нормальной или низкой гликемии. Следовательно, ГПП-1 не вызывает гипогликемии. ГПП-1 также влияет на секрецию глюкагона, частично путем увеличения синтеза соматостатина, частично путем прямого воздействия на α-клетки поджелудочной железы. Уменьшение продукции глюкагона приводит к снижению выделения глюкозы из печени (рис. 1).

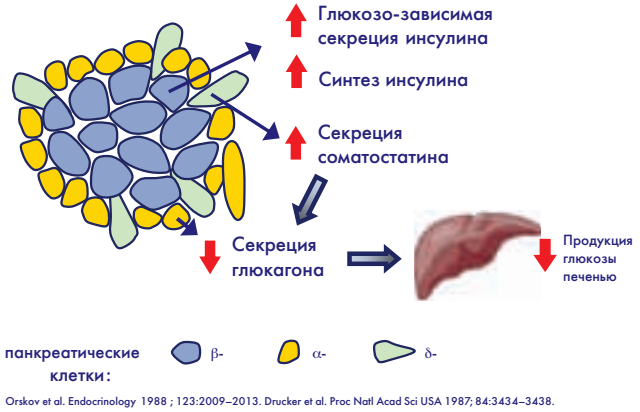
Физиологические основы действия ГПП-1

В экспериментах на животных моделях выяснилось, что ГПП-1 играет важную роль в поддержании регенерации β-клеток поджелудочной железы. У животных введение ГПП-1 стимулировало неогенез, рост и пролиферацию β-клеток. Пролиферация этих клеток происходила вследствие дифференцировки и деления существующих β-клеток, в то время как неогенез осуществлялся путем перестройки клеток-предшественниц, находящихся в эпителии панкреатического протока, в инсулин-секретирующие клетки [4].

К тому же, недавнее исследование на выделенных из поджелудочной железы человека островках показало, что введение ГПП-1 in vitro в течение 5 дней уменьшает апоптоз β-клеток [5]. Увеличение массы β-клеток и уменьшение их апоптоза являются ценными качествами ГПП-1 и представляют особый интерес для лечения СД2, так как основным патофизиологическим механизмом данного заболевания является именно прогрессирующая β-клеточная дисфункция.

Таким образом, основным действием ГПП-1 является снижение уровня сахара в крови, т.е. гипогликемическое действие. Однако, как и большинство гормональных веществ, ГПП-1 обладает эффектом на различные органы и системы. Наиболее значимо влияние ГПП-1 на пищеварительную, сердечно-сосудистую и нервную системы (рис. 2).

Основным направлением действия ГПП-1 в отношении пищеварительной системы является задержка всасывания питательных веществ. Это осуществляется путем нескольких механизмов, в том числе замедлением перехода химуса из



Orskov et al. Endocrinology 1988 ; 123:2009–2013. Drucker et al. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:3434–3438.

Рис. 1. Функциональные панкреатические эффекты ГПП-1

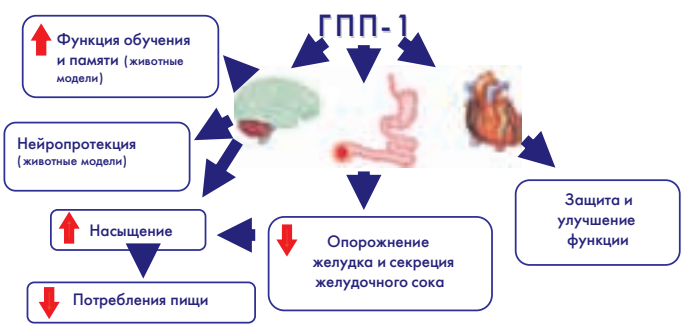


Рис. 2. Эффекты ГПП-1 на ЖКТ, сердце, ЦНС

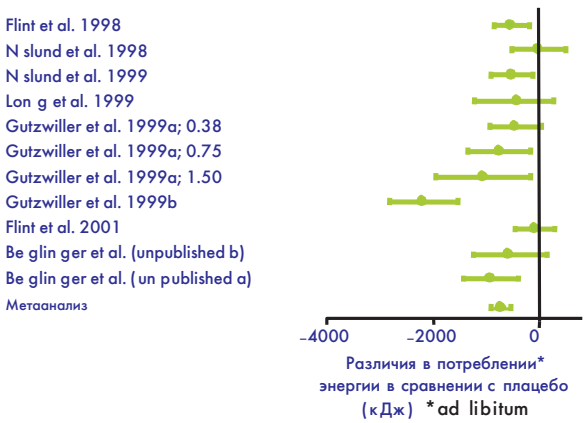


Рис. 3. Влияние в/в инфузии ГПП-1 на потребление калорийной пищи (метаанализ)

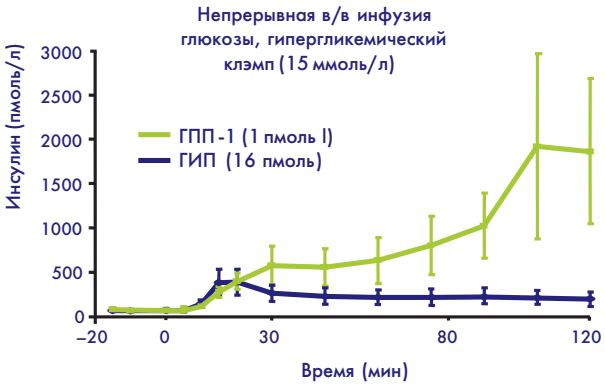


Рис. 4. Инфузия ГПП-1 при СД2 восстанавливает инсулиновый ответ. Адаптировано из Vilsboll et al. [16]

желудка в кишечник, а также уменьшением секреции соляной кислоты. Введение ГПП-1 позволяет выровнять постпрандиальную кривую гликемии. Этот факт важно использовать в терапии СД2, так как неадекватные подъемы уровня сахара в крови после еды у таких пациентов являются ключевым звеном в развитии осложнений данного заболевания. Длительное нахождение пищи в желудке может также снизить ее потребление путем более быстрого возникновения чувства насыщения.

Рецепторы к ГПП-1 были также обнаружены в некоторых участках головного мозга. Считается, что воздействие на такие рецепторы в стволе мозга формирует чувство насыщения вне зависимости от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, этот эффект также позволяет снизить потребление калорий. Недавно были проведены исследования, демонстрирующие, что введение ГПП-1 внутрь желудочков головного мозга позволяет улучшить пространственное и ассоциативное мышление у крыс [6]. Более того, было показано, что ГПП-1 может защитить клетки ЦНС от апоптоза [7], а также замедлить отложение амилоида [8].

Несколько исследований на животных моделях и на пациентах ставили перед собой цель выяснить, обладает ли ГПП-1 воздействием на сердечно-сосудистую систему. Изучение этого вопроса приобретает особенное значение в условиях того, что основной причиной высокой смертности больных СД 2 являются сердечно-сосудистые осложнения. В ряде исследований отмечено, что применение нативного или рекомбинантного ГПП-1 может обладать антиишемическим эффектом [9, 10], улучшать функцию миокарда [11, 12], улучшать эндотелиальную функцию [13] и обладать сосудорасширяющим действием [14].

Для пациентов, страдающих СД2, немаловажным этапом в их лечении является снижение массы тела, и многим больным это дается очень нелегко. Как было сказано выше, ГПП-1 обладает рядом свойств, позволяющим оказать пациентам помощь в снижении потребления калорий. С целью получения достоверных данных был проведен метаанализ нескольких рандомизированных клинических испытаний, посвященных этому эффекту ГПП-1 среди пациентов с СД или без него (рис. 3). В исследованиях пациенты получали внутривенные инфузии ГПП-1 (средняя доза 0,89 пмоль/кг/мин) или физиологического раствора до тестового приема пищи, в котором пациентам предлагалось съесть столько, сколько они хотели.

Результаты метаанализа показали, что потребление калорий в ходе тестового приема пищи у пациентов, получивших ГПП-1, было на 727 кДж (11,7%, $p<0,001$) ниже, чем у группы, которой вводился физиологический раствор. Снижение потребления калорий для полных и худых пациентов составило 9,3% и 13,2% соответственно. Абсолютное и относительное снижение потребления калорий было выше у пациентов с избыточной массой тела с СД2, чем у пациентов с избыточной массой тела без СД2 [15].

Безопасность и эффективность применения ГПП-1 была доказана в клинических испытаниях. Было показано, что инфузии ГПП-1 восстанавливают секрецию инсулина у больных СД2 [16]. У таких больных нарушены как ранняя (первые 20 мин) так и поздняя стадии инсулинового ответа на введение глюкозы. Vilsb ll и соавт. исследовали влияние инкретинов – ГПП-1 и ГИП (глюкозо-зависимого инсулинотропного полипептида) – на инсулиновый ответ у восьми пациентов с СД2. В крови этих пациентов на протяжении 6 часов путем постоянного в/в введения глюкозы гликемия поддерживалась на уровне 15 ммоль/л – создавался так называемый «гипергликемический клэмп». В течение этого времени больным внутривенно вводили 1 пмоль ГПП-1 или 16 пмоль ГИП. И то, и другое вещество увеличивали раннюю фазу секреции инсулина. Однако только ГПП-1 (но не ГИП) заметно увеличивал как раннюю, так и позднюю фазу инсулиновой секреции в ответ на введение глюкозы (рис. 4).

Эти данные были подтверждены исследованием Toft-Nielsen и соавт. [17], где 50 больным СД2, которым заранее были отменены противодиабетические препараты, натощак внутривенно вводили ГПП-1 (1,2 пмоль/кг/мин) в течение 4 часов. У всех пациентов в ходе введения препарата уровень гликемии уменьшился. Из 50 пациентов 39 человек достигли стабильного низкого уровня гликемии (флюктуация значений ≤0,2 ммоль/л), который, тем не менее, не опускался ниже порога гипогликемии. Одиннадцать пациентов не достигли низшего уровня гликемии; однако уровень сахара в крови этих больных оставался выше порога гипогликемии. Таким образом, ГПП-1 обладает двойным действием: эффективно снижает уровень глюкозы крови и при этом защищает от гипогликемии.

Суммируя все положительные качества ГПП-1, ученые пришли к выводу, что лучшего препарата для начальной терапии больных СД2 придумать сложно: ГПП-1 снижает уровень сахара в крови, но не до критических значений, предотвращая развитие гипогликемии; способствует уменьшению потребления калорий пациентом, не доставляя ему при этом физического и психологического дискомфорта; стимулирует неогенез, рост и пролиферацию β-клеток и снижает апоптоз β-клеток; обладает протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы, что немаловажно для больных СД2.

Однако проблема применения нативного ГПП-1 заключается в том, что он быстро разрушается ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-IV) и превращается в свою неактив-

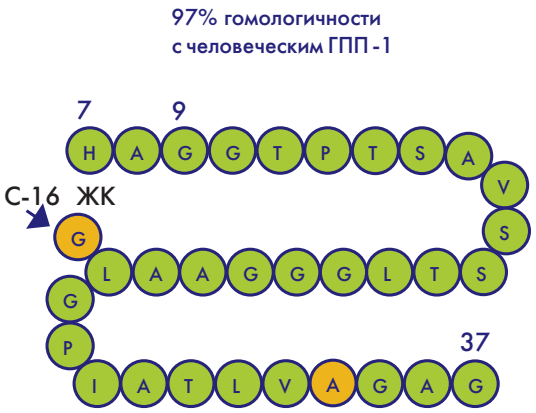


Рис. 5. Структура лираглутида

ную форму [18]. Период полужизни препарата составляет всего 1,5–2 минуты, что определяет ограниченную клиническую ценность ГПП-1 [19]. В этих условиях появилась необходимость создания препарата, действующего аналогично ГПП-1, при этом обладающего длительным действием. Одним из первых таких препаратов является эксенатид, вошедший в клиническую практику под названием «Баета» (компания Эли Лили). Этот препарат является синтетическим аналогом ГПП-1, выделенного из слюны гигантской ящерицы Gila Monster. Предназначен для 2-крантного п/к введения. Однако он только на 53% идентичен нативному ГПП-1 человека [20].

В настоящее время на рынок приходит новый препарат – лираглутид (компания Novo Nordisk) – первый представитель класса аналогов человеческого ГПП-1. Это единственный инкретиномиметик, имеющий 97% гомологичности с нативным человеческим ГПП-1, предназначенный для введения один раз в день [21]. 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 (рис. 5).

Строение лираглутида позволило значительно увеличить время его действия по сравнению с нативным ГПП-1 и сделать возможным однократное его введение. Связывание с альбумином и повышенная метаболическая стабильность являются основой пролонгированного периода полужизни препарата. А основным механизмом, лежащим в основе замедленного всасывания лираглутида, является самоассоциация, время которой также значительно отличается от ГПП-1 (T_{max} 10–12 часов в сравнении с 1 часом, подкожное введение). Исследование, проведенное D.B. Steensgaard, J.K. Thomsen и соавт. [22] показало, что своими преимуществами по сравнению с нативным ГПП-1 лираглутид обязан именно ацилированной жирнокислотной цепи. Данные свидетельствовали о том, что жирнокислотная цепь оказывает выраженный эффект на силу взаимодействия самоассоциированной структуры, значительно снижая коэффициент диссоциации олигомерной связи в сравнении с неацилированным предшественником. Сделан вывод о том, что жирнокислотная цепь лираглутида является основной движущей силой для ассоциации в гептамерную структуру. Это свойство уникально для ацилированного аналога ГПП-1 и приводит к тому, что фармакокинетический профиль позволяет однократное введение препарата в виде простой лекарственной формы низкой вязкости с самой современной иглой размером как минимум 31G.

Уникальная гомологичность лираглутида с человеческим ГПП-1 позволяет рассчитывать и на приобретение лираглутидом всех положительных свойств нативного ГПП-1:

- Снижение уровня Hb_{A1c} с минимальным риском гипогликемий.
- Значительное и очевидное снижение массы тела.
- Прямое улучшение функции β-клеток.
- Значимое снижение систолического артериального давления.
- Повышение массы β-клеток.
- Низкое антителообразование.

Первыми крупными клиническими испытаниями лираглутида стали исследования LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), включающие сравнительный анализ лираглутида как с плацебо, так и с другими сахароснижающими препаратами [23]. В трех 26-недельных исследованиях LEAD изучался эффект терапии лираглутидом на функцию β-клеток у пациентов с СД2. Исследования были рандомизированными, двойными слепыми, с контролируемым дизайном. Лираглутид добавлялся к терапии метформином (мет) 2 г или/и терапии глимепиридом (глим) 4 мг. С помощью модели оценки гомеостаза (HOMA) было продемонстрировано повышение функции β-клеток от 28% до 34% в сравнении с исходной в группах, получавших лираглутид в дозе 1,8 мг однократно. Соотношение проинсулин/инсулин снизилось во всех исследованиях с лираглутидом (от 0,06 до 0,10 в сравнении с исходным). Будучи единственным представителем класса аналогов человеческого ГПП-1, лираглутид также демонстрирует в клинической практике значимое улучшение гликемического контроля, снижая уровень Hb_{A1c} у пациентов с СД2, независимо от исходного показателя Hb_{A1c}. Данные трех исследований LEAD длительностью 26 недель были стратифицированы по исходным квартилям Hb_{A1c}. Терапия лираглутид + метформин + глимепирид (LEAD-5) приводила к максимальному снижению Hb_{A1c} в сравнении с другими режимами, независимо от исходного уровня Hb_{A1c} [24] (рис. 6).

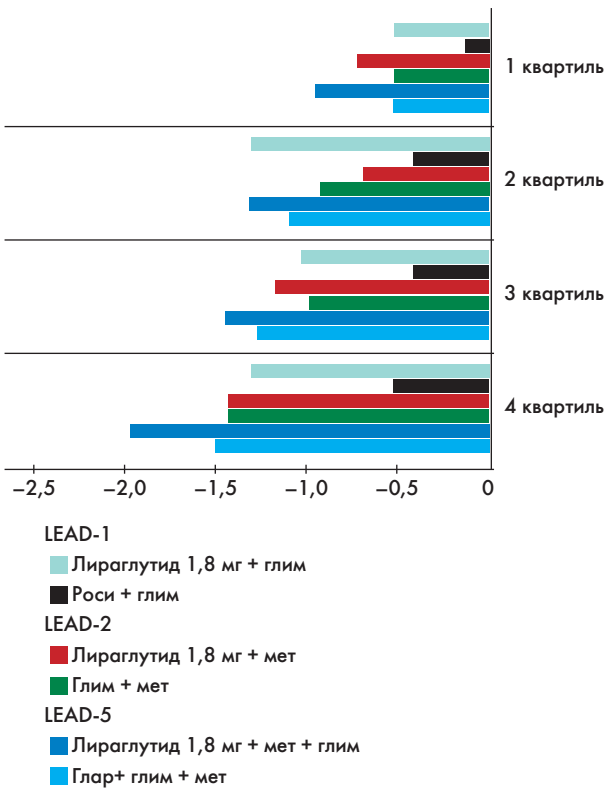


Рис. 6. Влияние исходного показателя Hb_{A1c} (1–4 квартили) на абсолютную динамику Hb_{A1c} [24]

Ряд проведеных исследований показал, что лираглутид «унаследовал» от ГПП-1 не только сахароснижающий эффект, но и кардиопротективные свойства. Доказано, что Лираглутид защищает кардиомиоциты и улучшает выживаемость и функцию сердечной мышцы после экспериментального инфаркта миокарда на животных моделях у мышей [25]. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 оценивалось и в рамках исследования LEAD [26]. Согласно результатам трех исследований длительностью 26 недель, терапия лираглутидом, вызывая снижение систолического АД, может улучшать профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2. На фоне терапии лираглутидом уровень систолического АД снижался во всех исследованиях со статистической достоверностью в двух из трех исследований (от –2,7 до –4,5 мм рт. ст. в сравнении с другими вариантами терапии). Снижение систолического АД происходило через 2 недели терапии и не могло быть объяснено снижением массы тела. Соотношение пациентов, достигших целевого уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст. в исследовании LEAD 5 составило 24,3%, 18,4% и 21,6% для лираглутида в дозе 1,8 мг, плацебо и гларгина (нд), соответственно. Процентное соотношение пациентов в исследованиях, достигших цели в LEAD 1 и 2, было одинаковым (~25%). Дополнительным фактором снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 на фоне терапии лираглутидом являлось уменьшение процентного соотношения жира, соотношения висцеральной жировой ткани и печеночного стеатоза в сравнении с глимепиридом, при сочетании обоих препаратов с метформином [27]. Компьютерная томография продемонстрировала снижение висцеральной жировой ткани на 13–17% на терапии лираглутид + метформин. Уменьшение подкожной жировой ткани на терапии лираглутид + метформин составило 5–9%, что достоверно отличалось от комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины + метформин.

В заключение хотелось бы сказать, что внедрение аналогов человеческого ГПП-1 может стать новым этапом в терапии СД2. Полугодичные и годичные результаты ключевых исследований с лираглутидом, как в моно-, так и в комбинированной терапии, демонстрируют целый ряд преимуществ препарата: улучшение функции β-клеток поджелудочной железы, значимое улучшение гликемического контроля и снижение массы тела, нормализация систолического АД. В будущем, с внедрением в клиническую практику лираглутида, пациенты с СД2 получат уникальную возможность улучшения гликемического контроля одновременно с улучшением функции β-клеток и замедлением прогрессирования заболевания. И эта возможность может быть предоставлена пациенту уже на самом раннем этапе терапии – неудовлетворительном контроле на фоне диетотерапии в сочетании с метформином.

Литература

1. Nauck et al. Diabetologia 1993;36:741–744.
2. Drucker et al. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:3434–3438.
3. rskov et al. Endocrinology 1988; 123:2009–2013.
4. Bulotta et al. J Mol Endocrinol 2002;29:347–360.
5. Farilla et al. Endocrinology 2003;144:5149–5158.
6. During et al. Nat Med 2003;9:1173–1179.
7. Perry et al. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:881–888.
8. Perry et al. J. Neurosci Res 2003;72:603–612.
9. Bose et al. Diabetes 2005;54:146–151.
10. Kavianipour et al. Peptides 2003;24:569–578.
11. Nikolaidis, Mankad et al. Circulation 2004;109:962–965.
12. Thrainsdottir et al. Diab Vasc Dis Res 2004;1:40–43.
13. Nystrom et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209–1215.
14. Nystrom et al. Regul Pept 2005;125:173–177.
15. Verdich et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4382–4389.
16. Vilsb ll et al. Diabetologia 2002;45:1111–1119.
17. Toft-Nielsen et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3853–3860.
18. Hansen et al. Endocrinology 1999;140:5356–536.3
19. Vilsb ll et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:220–224.
20. Keating GM. Exenatide. Drugs 2005; 65(12): 1681-1692.
21. Knudsen et al. J Med Chem 2000;43:1664–1669.
22. D. B. Steensgaard, J. K. Thomsen et al., ADA 2008, Poster № 552.
23. D Matthews, M Marre, et al. ADA 2008, Poster № 505.
24. A Vaag, M A. Nauck, M Brandle et al, ADA 2008.
25. H Noyan-Ashraf, K Ban, et al. ADA 2008, OP 190.
26. S Colagiuri, A Frid, et al,. ADA 2008, Poster 554.
27. J Jendle, M A. Nauck, D Matthews et al, ADA 2008, OP 106.