

Ефективність ліраглутиду у лікуванні ожиріння: у фокусі дослідження SCALE

Черенько М. С., Маньковський Б. М.

Ожиріння — хронічне, прогресуюче захворювання, яке асоціюється з підвищенням смертності і ризиком виникнення різних хвороб, насамперед метаболічних і кардіоваскулярних, а також онкологічних і психічних. Розповсюдженість надлишкової ваги у населення зростає у всьому світі як серед дорослих, так і серед дітей, підлітків і осіб похилого віку [1–3].

Діагноз ожиріння найчастіше базується на визначенні індексу маси тіла, хоча кореляція метаболічних захворювань більша із окружністю талії. Ожиріння значно збільшує ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу, і в той самий час погіршує глікемічний контроль у цих пацієнтів, за рахунок зростання інсулінорезистентності [1–3, 18].

Питання лікування ожиріння хвилює лікарів десятиліттями і погляди до ведення таких пацієнтів значно змінилися за останній час. Базовими принципами звичайно залишаються дієтотерапія та фізична активність, а також робота з психологом щодо змін харчової поведінки [1–4].

Лікування кожного пацієнту безсумнівно має починатися зі зміни способу життя, однак на сьогодні у світі є доведено ефективна і безпечна медикаментозна терапія, яка може суттєво прискорити процес схуднення і підтримання ваги після його зниження. Медикаментозну терапію призначають, коли ІМТ перевищує 30 кг/м², або 27 кг/м², якщо наявні кардіоваскулярні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2-го типу) [1–4, 11].

Черенько М. С., к. мед. н., доцент

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Маньковський Б. М., д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Агоністи глюкагон-подібного пептиду (ГПП-1) були розроблені для лікування ЦД 2-го типу, але їх позитивний вплив на інші органи і системи значно розширив показання до їх застосування. Так, серед їх механізмів дії розглядають глюкозо-залежну стимуляцію секреції інсуліну і зниження секреції глюкагону; сповільнення моторики шлунку та збільшення відчуття ситості та наповнення після їжі; зниження апетиту за рахунок впливу на гіпоталамус, лімбічну систему та кору головного мозку. На сьогодні у світі є декілька препаратів з цієї групи, які відрізняються молекулярно, проте найбільше доказових даних отримано з ліраглутидом [3, 4].

Ліраглутид, що використовується активно для лікування цукрового діабету 2-го типу у дозі 1,8 мг/день, показав високу ефективність для зниження ваги у дозі 3,0 мг на день. На жаль, гастроінтестинальні побічні ефекти, насамперед нудота, що присутня майже у 25 % пацієнтів, можуть стати причиною відмови від лікування майже у 13 % учасників. Більшість пацієнтів все ж таки не мають побічних ефектів, а ступінь їх вираженості у разі наявності з часом знижується [8, 9]. Важливим кроком є титрація дози препарату з 0,6 мг на день згідно інструкції. Описані випадки холелетіазу, в основному пов'язані з швидким зниженням ваги, та гострого панкреатиту, однак їх частота маленька і не залежить від дози ліраглутиду. Необхідність контролювати ліпазу та амілазу крові не була доведена [8, 9, 12, 13, 15, 16].

Єдиними протипоказаннями щодо призначення ліраглутиду на сьогодні є вагітність, наявність в анамнезі медулярного раку або МЕН 2Б (множинної ендокринної неоплазії) синдрому [8, 9].

Серія рандомізованих клінічних досліджень SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic people) Obesity and Prediabetes, the SCALE Diabetes and the SCALE Maintenance довела ефективність і безпеку ліраглутиду як препарату для лікування ожиріння. У середньому втрата ваги за рік у пацієнтів з надлишковою вагою і цукровим діабетом склала 5,6 кг за рік (5,2 % ваги). 5 % зниження ваги вдалося досягнути 36,1 % пацієнтів, а 10 % зниження — 22,5 % учасників. Окружність талії в середньому зменшилася на 4 см за рік, глікований гемоглобін на 0,9 % у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Систолічний артеріальний тиск знизився у середньому на 2,7 та 2,4 мм рт.ст. у пацієнтів без / та з цукровим діабетом 2-го типу [5, 6, 15, 17].

Чудові результати були отримані щодо ліпідограми, до того ж у всіх параметрах — з підвищенням ліпопротеїдів високої щільності і зниженням всіх інших ліпідів. Також було показано зменшення серцево-судинної смертності на 22 % і смертності від усіх причин на 15 % у дослідженні LEADER [19].

Варто зауважити, що не дивлячись на суттєвий прогрес у лікуванні цукрового діабету і широку панель медикаментозних засобів для його корекції, більшість пацієнтів приходять до інсулінотерапії, яка у свою чергу призводить до набору ваги. Отже, була нагальна потреба до вивчення комбінації інсуліну і препаратів групи аналогів глюкагон-подібного пептиду. Результати такого дослідження були опубліковані у 2020 році. Дослідження SCALE Insulin стало продовженням серії досліджень SCALE і проводилося з 2017 по 2018 роки на 53 сайтах по всьому світі. Первинним цілями було підтвердження ефективності зниження маси тіла у пацієнтів з надлишковою вагою, цукровим діабетом, які отримують лікування базальним інсуліном та пероральними цукрознижуючими препаратами та ліраглу-

тидом у дозі 3,0 мг на добу. Слід зауважити, що доза препаратів сульфонілсечовини була зменшена удвічі, а базального інсуліну на 15–20 % після додавання ліраглутиду для запобігання гіпоглікеміям. Препарати сульфонілсечовини отримувало 68 (34,3 %) пацієнти у групі ліраглутиду і 71 (35,9 %) у групі плацебо. Кількість пацієнтів, які отримували препарати з групи натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу була однаковою в обох групах і склала 22,2 %. Інтенсивна поведінкова терапія застосовувалася у всіх пацієнтів і включала гіпокалорійну дієту, збільшення фізичної активності та індивідуальні і групові психологічні сесії принаймні один раз на 2,5 тижні.

За результатами цього подвійного сліпого плацебо-контрольованого, мультинаціонального і мультицентрового 56-тижневого дослідження, що включало 396 пацієнтів, були отримані переконливі дані щодо високої ефективності і безпеки цієї терапії (Табл. 1). У групі ліраглутиду була досягнута статистично достовірною різниця щодо зниження ваги: 51,8 % осіб досягло зниження на 5 % від стартової ваги і 22,8 % — більше 10 %, на відміну від групи плацебо, де таких цілей досягнули 24 % і 6,6 % осіб відповідно. Середнє зниження ваги склало 5,8 % у групі ліраглутиду і 1,5 % у групі плацебо, а окружність талії зменшилася на 5,3 см (2,6 см у контрольній групі). Статистично достовірною різниця була отримана також для показників глікемічного контролю: зниження глікованого гемоглобіну у групі ліраглутиду склало 1,1 % проти 0,6 % у групі плацебо, також спостерігалася краща тенденція до зниження глікемії натще ($p = 0,1502$) і впродовж дня ($p = 0,0032$). У групі ліраглутиду була більш помітна тенденція до зниження систолічного артеріального тиску ($p = 0,0014$) і діастолічного ($p = 0,0905$), а також показників ліпідограми. Не було отримано переконливих даних щодо покращення психологічного статусу за показниками опитувальника SF-36 та IWQOL-Lite.

Щодо безпеки і переносимості ліраглутиду, то не було отримано ніяких нових даних, в той же час ризик гіпоглікемії у групі

плацебо був набагато вищим серед пацієнтів із значним зниженням ваги і глікованим гемоглобіном менше 7 % (у 3,3 рази), як і доза базального інсуліну, яка була потрібна для компенсації глікемії (різниця в середньому склала 15 Одиниць).

Кількість побічних реакцій була однаковою в обох групах, окрім гастроінтестинальних симптомів, які спостерігалися набагато частіше у групі ліраглутиду (62,1 % проти 46,7 %). Частота нудоти була вищою серед пацієнтів з дозою ліраглутиду у 3,0 мг — 29,7 %, ніж у групі плацебо — 11,7 %, більшість реакцій була легкою та середньої важкості. Частота серйозних побічних ефектів становила 8,2 % (23 події у 16 осіб) у групі ліраглутиду, і 9,6 % (25 подій у 19 осіб) у групі плацебо. Фатальних випадків за час дослідження не було.

Цікавим стало спостереження щодо більш суттєвого зниження ваги у групі плацебо у цьому дослідженні у порівнянні з SCALE Diabetes, незважаючи на той факт, що ця популяція була старшою за віком, мала більшу кількість ускладнень, а також приймала інсулін, який зазвичай призводить до зростання ваги. Це можна пояснити лише більш активною модифікацією способу життя в останньому дослідженні.

Отже, у цьому першому дослідженні впливу на вагу ліраглутиду 3,0 мг у популяції пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням, хворих на цукровий діабет 2-го типу, які отримували для лікування базальний інсулін, була доведена висока ефективність цього аналогу глюкагон-подібного пептиду та його висока безпека [6].

Щодо інших вікових груп, то використання ліраглутиду схвалене FDA для підлітків від 14 років з 2020 року, після низки блискучих результатів у проведених дослідженнях. Так серед 125 пацієнтів 12–18 років, які отримували ліраглутид у дозі 3,0 мг на день впродовж 56 тижнів, зниження ваги більше 5 % від стартової досягли 43,3 % (проти 18,7 % у групі контролю), а більше 10 % ваги — 26,1 і 8,1 % відповідно [7].

У 2018 році були опубліковані результати подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності та безпеки використання ліраглутиду у популяції дітей з ожирінням від 7 до 11 років. На тлі ефективного зниження ваги, ліраглутид мав 56 % побічних ефектів у порівнянні з 62,5 % у групі плацебо (однак потрібно зважати на маленьку вибірку — 16 пацієнтів у групі ліраглутиду і 8 у групі плацебо). Було описано 6 випадків асимптоматичних

Таблиця 1. Зміни у первинних та вторинних кінцевих точках після 56 тижнів лікування у порівнянні з початковими даними (результати дослідження SCALE Insulin)

Первинні та вторинні кінцеві точки	Ліраглутид 3,0 мг (n = 198)	Плацебо (n = 198)	OR (95 % CI)	P значення
Первинні кінцеві точки				
Зміни ваги від початку, %	-5,8	-1,5	-4,3 (-5,5; -3,2)	< 0,0001
Пропорція осіб, зі зниженням ваги ≥ 5 %	51,8	24	3,4 (2,2; 5,3)	< 0,0001
Вторинні кінцеві точки				
Пропорція осіб, зі зниженням ваги ≥ 10 %	22,8	6,6	4,2 (2,2; 8,2)	< 0,0001
Зміна окружності талії від початку, см	-5,3	-2,6	-2,7 (-3,9; -1,5)	< 0,0001
Зміна HbA1c від початку, %	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3)	< 0,0001
Зміна у рівні глюкози натще, ммоль/л	-1,0	-0,6	-0,4 (-0,9; 0,1)	0,1502
Зміни в опитувальнику SF-36	2,7	2,3	0,4 (-1,0; 1,8)	0,5716
Зміни у добовій дозі інсуліну, одиниць	2,8	17,8	-15 (-22,0; -8,0)	< 0,0001
Зміни у САТ, мм рт. ст.	-5,6	-1,6	-4,0 (-6,4; -1,5)	0,0014
Зміни у ДАТ, мм рт. ст.	-2,3	-0,9	-1,4 (-3,0; 0,2)	0,0905

Примітки: OR — ODDS Ratio; HbA1c — глікований гемоглобін; САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

гіпоглікемії у 5 учасників, з яких 4 були на ліраглутиді [10].

Підсумовуючи, слід зауважити, що аналог глюкагон-подібного пептиду ліраглутид у дозі 3,0 мг на добу схвалений у Європейському союзі, США, Канаді та Україні для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих

пацієнтів з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²) або надмірною масою тіла (ІМТ від 27 до 30 кг/м²) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, наприклад, переддіабет або цукровий діабет 2-го типу, гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну.

Література

- Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation // *Horm Mol Biol Clin Invest.* - 2016. — V. 18 p. - DOI 10.1515/hmbci-2015-0073.
- Bray G.A., Kim K.K., Wilding JPH & World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obesity Reviews.* — 2017. — V. 18. — P. 715–723. — <https://doi.org/10.1111/obr.12551>.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obes. Rev.* — 2017. — V. 18. — P. 715–723. - DOI: 10.1111/obr.12551
- Camilleri M., Acosta A. Combination Therapies for Obesity // *Metabolic syndrome and related disorders.* — 2018. — V. 16, N.8. — P. 390–394.
- Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial // *JAMA.* — 2015. — V. 314(7). — P. 687–699. - doi:10.1001/jama.2015.9676
- Garvey W.T., Birkenfeld A.L., Dicker D. et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care.* — 2020. — V. 43(5). — P. 1085–1093. — <https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
- Kelly A.S., Auerbach P., Margarita Barrientos-Perez M. et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity // *N Engl J Med.* — 2020. — V. 382, N. 22. — P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
- Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far // *Drug Des Devel Ther.* — 2015. — V. 9. — P. 1867–75. doi: 10.2147/DDDT.S58459.
- Lin C-H., Shao L., Zhang Y-M. et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity // *Expert Opin Pharmacother.* — 2020. — V. 21, N. 3. — P. 275–285. - doi: 10.1080/14656566.2019.1695779.
- Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C. et al. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // *Pediatric Obesity.* — 2019. — V. 14. e12495. — 9 p. - <https://doi.org/10.1111/ijpo.12495>.
- Mechanick J.I., Hurley D.L., Garvey W.T. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement // *Endocr Pract.* — 2017. — V. 23, N. 3. — P. 372–378.
- Mehta A., Marso S.P., Neeland I. J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence // *Obesity science and medicine.* — 2016. — 12 p. - <https://doi.org/10.1002/osp4.84>.
- Pastor R., Tur J.A. Liraglutide for the Treatment of Obesity: Analyzing Published Reviews // *Curr Pharm Des.* — 2019. — V. 25, N. 15. — P. 1783–1790. - doi: 10.2174/1381612825666190701155737.
- Pilitsi E., Farr O.M., Polyzos S.A. et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation // *Metabolism.* — 2019. — V. 92. — P. 170–192. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010.
- Pi-Sunyer X., Astrup A., Ken Fujioka D.M.Sc. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management // *N Engl J Med.* — 2015. — V. 373. — P. 11–22. - DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
- van Can J., Sloth B., Jensen C.B. 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.* - 2014. — V. 38. — P. 784–793. - DOI: 10.1038/ijo.2013.162
- Wadden T.A., Tronieri J.S., Sugimoto D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial // *Obesity (Silver Spring).* — 2020. — V. 28, N. 3. — P. 529–536. - doi: 10.1002/oby.22726.
- Wilding J.P.H. Endocrine testing in obesity // *Eur J Endo.* — 2020. — V. 182. P. C13–C15. - <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0099>.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* — 2016. — V. 375. — P. 311–322. - DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Ефективність ліраглутиду у лікуванні ожиріння: у фокусі дослідження SCALE

Черенько М. С., Маньковський Б. М.

Резюме

Ожиріння — хронічне, прогресуюче захворювання, яке асоціюється з підвищенням смертності і ризиком виникнення різних хвороб, насамперед метаболічних і кардіоваскулярних, а також онкологічних і психічних. Розповсюдженість надлишкової ваги у населення зростає у всьому світі як серед дорослих, так і серед дітей, підлітків і осіб похилого віку. Ліраглутид, що використовується активно для лікування цукрового діабету 2-го типу у дозі 1,8 мг/день, показав високу ефективність для зниження ваги у дозі 3,0 мг на день. Аналог глюкагон-подібного пептиду ліраглутид у дозі 3,0 мг на добу схвалений у Європейському союзі, США, Канаді та Україні для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²) або надмірною масою тіла (ІМТ від 27 до 30 кг/м²) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, наприклад, переддіабет або цукровий діабет 2-го типу, гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну.

Ключові слова: ожиріння, надмірна маса тіла, смертність, аналог глюкагон-подібного пептиду, ліраглутид, зниження ваги.

Efficacy of liraglutide in treatment obesity: in focus of the SCALE study

Cherenko M. S., Mankovskyi B. M.

Abstract

Obesity is a chronic, progressive disease that is associated with increased mortality and risk of development of various diseases, primarily metabolic and cardiovascular, as well as oncological and mental diseases. The prevalence of overweight patients in the population is increasing worldwide as among adults, as well as among children, adolescents and the elderly. Liraglutide, which is actively used to treat type 2 diabetes in a dose of 1.8 mg/day, showed high efficiency for weight loss at a dose of 3.0 mg per day. Analog glucagon-like peptide liraglutide at a dose of 3.0 mg per day is approved in the European Union, USA, Canada and Ukraine for use to reduce weight as a supplement to diet and exercise in adult patients with obesity (BMI more than 30 kg/m²) or excessive body weight (BMI from 27 to 30 kg/m²) in the presence of at least one accompanying weight-related disease, such as prediabetes or type 2 diabetes type, hypertension, dyslipidemia or obstructive sleep apnea.

Keywords: obesity, excessive body weight, mortality, glucagon-like peptide, liraglutide, weight reduction.