

# Saxenda®

## Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія  
ожиріння, яка знижує масу тіла  
у 9 з 10 людей<sup>1, 2, 4</sup>



**9 з 10 пацієнтів досягли  
достовірного зменшення маси тіла<sup>2</sup>**



**У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%<sup>3</sup>**



**Утримання результату протягом 3 років<sup>1, 3</sup>**

#### Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. ПП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.  
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373: 11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389(10077): 1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

#### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

**Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад:** діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5% від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Дозування. Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9%). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовидних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °C) подаль від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.** Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

# Зменшення маси тіла у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням: ефективність та безпека ліраглутиду

## Вступ

Збільшення поширеності ожиріння, хронічного захворювання з серйозними наслідками для здоров'я, багато в чому пояснює значне підвищення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в останні десятиліття [1, 2]. Встановлено, що зменшення маси тіла на 5–10% знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і покращує якість життя пацієнтів, однак зменшення маси тіла важко досягти і підтримувати лише за допомогою зміни способу життя [3–8].

Ліраглутид — аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) з послідовністю амінокислот, на 97% гомологічною ендогенному людському ГПП-1, що зв'язується з ГПП-1-рецепторами та активує їх. Препарат схвалений для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу в дозах до 1,8 мг один раз на добу [9]. Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду є дозозалежним, до 3,0 мг один раз на добу, і зумовлено зниженням апетиту та споживанням енергії, а не збільшенням енерговитрат [10–12]. У дослідженнях на тваринах введення ліраглутиду викликало його накопичення в специфічних ділянках головного мозку, що відповідають за регуляцію апетиту, де ліраглутид завдяки специфічній активації рецептора ГПП-1 підвищував відчуття насичення і знижував сигнали голоду, що сприяло зменшенню маси тіла. Рецептори ГПП-1 також експресуються у певних ділянках серця, судин, імунній системі та нирках.

Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду відбувається завдяки переважній втраті вісцерального жиру порівняно з підшкірним. Препарат регулює апетит, підсилюючи відчуття ситості та наповненості шлунка, знижуючи при цьому відчуття голоду, та сприяє зниженню споживання їжі. Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну та знижує надмірно високу секрецію глюкагону залежно від рівня глюкози, що приводить до зниження глюкози натще та після прийому їжі. У пацієнтів з переддіабетом та ЦД ефект зниження рівня глюкози більш виражений порівняно з пацієнтами з нормоглікемією.

Клінічна ефективність та безпека ліраглутиду при застосуванні для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та підвищеною фізичною активністю були вивчені у 4 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях 3-ї фази за участю 5358 пацієнтів. У цій статті наведено результати масштабного 56-тижневого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження «SCALE Obesity and Prediabetes — 1839», в якому оцінювали ефективність та безпеку застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг, що вводили підшкірно один раз на добу, як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та підвищеною фізичною активністю, для контролю маси тіла при надмірній масі тіла або ожирінні у дорослих осіб, які не мали ЦД на початковому етапі.

## Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили з 01.06.2011 до 18.03.2013 р. у 191 місці в 27 країнах Європи, Північної Америки, Південної Америки, Азії, Африки та Австралії. Протокол дослідження схвалений місцевими комітетами з етики або інституційними оглядовими комісіями. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінкської декларації та рекомендацій із належ-

ної клінічної практики (Good Clinical Practice) [13–14]. Дворічне продовження дослідження за участю пацієнтів із переддіабетом було проведено для оцінки того, чи пов'язане застосування ліраглутиду з відстроченим початком ЦД 2-го типу.

У дослідженні брали участь пацієнти віком  $\geq 18$  років зі значною масою тіла та індексом маси тіла (IMT)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, якщо пацієнт мав ліковану або неліковану дисліпідемію або артеріальну гіпертензію. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Ключовими критеріями виключення були ЦД 1-го або 2-го типу, застосування ліків, які викликають клінічно значуще збільшення або зменшення маси тіла, попередня бариатрична операція, панкреатит в анамнезі, велика депресія або інші тяжкі психічні розлади в анамнезі, а також сімейний або особистий анамнез множинної ендокринної неоплазії 2-го типу, або сімейний анамнез медулярної карциноми щитоподібної залози.

Пацієнтів випадковим чином розподілили у співвідношенні 2:1 для отримання підшкірних ін'єкцій ліраглутиду один раз на добу, починаючи з дози 0,6 мг з щотижневим підвищенням на 0,6 мг до 3,0 мг, або плацебо (табл. 1). Пацієнти обох груп отримали консультації щодо зміни способу життя. Учасники були стратифіковані відповідно до стану переддіабету під час скринінгу та за IMT ( $\geq 30$  та  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) [15]. Ліраглутид і плацебо були надані в пристроях «FlexPen» виробництва компанії «Novo Nordisk».

Таблиця 1 Графік збільшення дози ліраглутиду

	Доза, мг	Тижні
Збільшення дози протягом 4 тиж	0,6	1
	1,2	1
	1,8	1
	2,4	1
Підтримувальна доза	3,0	

Через 56 тиж пацієнтів групи ліраглутиду, які не мали переддіабету під час скринінгу, випадковим чином розподілили у співвідношенні 1:1 для продовження застосування ліраглутиду або переходу на плацебо протягом 12 тиж, щоб оцінити, чи збереглася ефективність після припинення лікування ліраглутидом та чи виникли проблеми щодо безпеки, пов'язані з припиненням лікування. Пацієнти групи плацебо продовжували отримувати плацебо.

Оцінку стану пацієнтів проводили кожні 2 тиж до 8-го тижня; після цього кожні 4 тиж до 44-го тижня і знов оцінювали на 50-му, 56-му, 58-му, 60-му, 64-му, 68-му і 70-му тижнях. Усі пацієнти отримували стандартизоване консультування щодо зміни способу життя приблизно щомісяця. Пацієнтів, які вивели з дослідження раніше, просили повернутися на 56-му тижні для вимірювання маси тіла та реєстрації побічних явищ.

Трьома попередньо визначеними первинними кінцевими точками, які оцінювали на 56-му тижні, були: 1) зміна маси тіла від вихідного рівня, 2) частка пацієнтів, які втратили щонайменше 5% вихідної маси тіла, і 3) частка пацієнтів, які втратили  $> 10\%$  вихідної маси тіла. Вторинні кінцеві точки включали зміни порівняно з вихідним рівнем IMT, окружності талії, показників глікемічного контролю, кардіометаболічних біомаркерів та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Останню оцінювали за допомогою опитувальників «Скорочена форма оцінки здоров'я» («SF-36 Health Survey» [16]), «Вплив маси тіла на якість життя» («Impact of Weight on Quality of Life—Lite» [17]) та «Оцінка впливу лікування

За даними рандомізованого контрольованого дослідження «SCALE Obesity and Prediabetes — 1839»: Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. (2015) A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N. Engl. J. Med., 373: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

на масу тіла» («Treatment Related Impact Measure–Weight» [18]), в яких вищі бали вказують на кращу якість життя. Також оцінена частка пацієнтів, які змінили застосування ліпідознижувальних або антигіпертензивних препаратів.

Особливу увагу було приділено типам небажаних явищ, які мають підвищену поширеність серед осіб з ожирінням або які стосуються класу препаратів, до якого належить ліраглутид: із 17 типів побічних явищ 9 були проспективно оцінені незалежними медичними експертами, які не знали про дослідження. Повідомлялося про небажані явища, які виникли протягом основного 56-тижневого періоду дослідження, починаючи з 1-го дня лікування або після нього та не пізніше 14 днів після останнього дня лікування, якщо не було зазначено інше.

Підраховано, що при розмірі вибірки 2400 пацієнтів для застосування ліраглутиду і 1200 — плацебо дослідження матиме >99% статистичної потужності для виявлення різниці між групами у трьох первинних кінцевих точках ефективності основного 56-тижневого періоду випробування та в первинній кінцевій точці 2-річного продовження. Статистична потужність для першої спільної кінцевої точки — зміни маси тіла, розрахована з використанням двостороннього t-критерію Стюдента з рівнем значущості 5%. В аналізі ефективності із заданими умовами (prespecified efficacy analyses) використані дані усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та пройшли принаймні одну оцінку ефективності після вихідного рівня. Аналіз безпеки включав усіх пацієнтів, які були випадковим чином розподілені у досліджувану групу та піддавалися впливу досліджуваного препарату. Для маси тіла використовували тільки виміри натще.

## Результати

Загалом 3731 пацієнт пройшов рандомізацію: 2487 для зміни способу життя+ліраглутид у дозі 3,0 мг один раз на добу і 1244 — для зміни способу життя+плацебо. Базові характеристики (стать, вік, належність до етнічної групи, маса тіла, ІМТ, окружність талії, рівень глікозильованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, артеріального тиску, холестерину, вільних

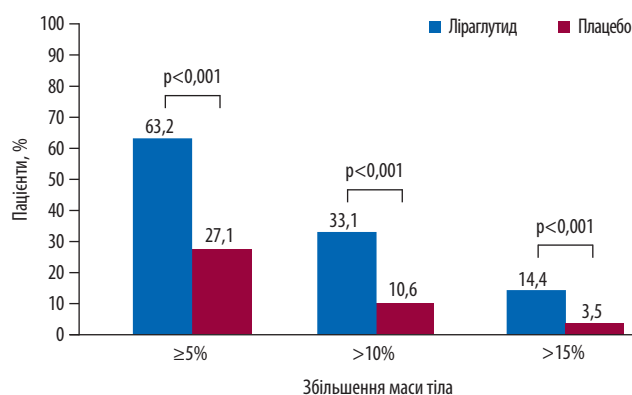
жирних кислот) були подібними в двох групах. Загалом 1789 (71,9%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 801 (64,4%) — у групі плацебо пройшли повністю 56-тижневий курс лікування. Більша частка пацієнтів у групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, включена з дослідження через небажані явища (246 (9,9%) та 47 (3,8%) пацієнтів відповідно), менша частка пацієнтів у групі ліраглутиду відмовилася від дослідження через неефективну терапію (23 (0,9%) та 36 (2,9%)) або відкликала свою згоду (264 (10,6%) та 249 (20,0%) відповідно).

### Маса тіла

Через 56 тиж пацієнти в групі ліраглутиду втратили в середньому ( $\pm$ SD)  $8,0\pm 6,7\%$  ( $8,4\pm 7,3$  кг) маси тіла, тоді як пацієнти групи плацебо — в середньому  $2,6\pm 5,7\%$  ( $2,8\pm 6,5$  кг) маси тіла (табл. 2). Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду зберігалося протягом 56 тиж і було подібним незалежно від стану переддіабету. У більшості пацієнтів у групі ліраглутиду порівняно з групою плацебо відмічено зменшення щонайменше на 5% (63,2 та 27,1%), >10% (33,1 та 10,6%) і >15% маси тіла (14,4 та 3,5% відповідно) (рис. 1).

Загалом у близько 92% пацієнтів з групи ліраглутиду та близько 65% пацієнтів з групи плацебо відмічено зменшен-

Рисунок 1 Зміни маси тіла у пацієнтів, %

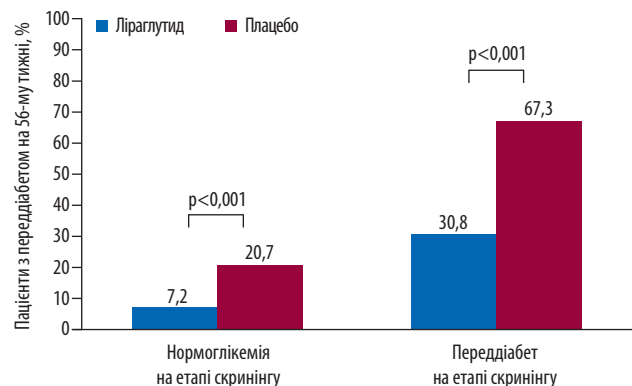


Таблиця 2 Зміни первинних кінцевих точок і кардіометаболічних факторів ризику між вихідним рівнем та 56-м тижнем дослідження

Кінцева точка	Ліраглутид (n=2437)	Плацебо (n=1225)	Різниця при лікуванні ліраглутидом та плацебо (95% довірчий інтервал)	p
<b>Первинні кінцеві точки</b>				
Зміни маси тіла:				
• у відсотках	-8,0±6,7	-2,6±5,7	-5,4 (-5,8...-5,0)	<0,001
• у кілограмах	-8,4±7,3	-2,8±6,5	-5,6 (-6,0...-5,1)	<0,001
Зменшення ≥5% маси тіла, %	63,2	27,1	4,8 (4,1-5,6)	<0,001
Зменшення >10% маси тіла, %	33,1	10,6	4,3 (3,5-5,3)	<0,001
Кінцеві точки, пов'язані зі зменшенням маси тіла:				
• індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	-3,0±2,6	-1,0±2,3	-2,0 (-2,2...-1,9)	<0,001
• окружність талії, см	-8,2±7,3	-3,9±6,6	-4,2 (-4,7...-3,7)	<0,001
Показники глікемічного контролю:				
• глікозильований гемоглобін, %	-0,30±0,28	-0,06±0,30	-0,23 (-0,25...-0,21)	<0,001
• глюкоза натще, мг/дл	-7,1±10,8	0,1±10,4	-6,9 (-7,5...-6,3)	<0,001
• інсулін натще, %	-12,6	-4,4	-8 (-12...-5)	<0,001
• C-пептид натще, %	-8,9	-7,9	-1 (-3...-2)	0,51
Показники життєдіяльності:				
• систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	-4,2±12,2	-1,5±12,4	-2,8 (-3,56...-2,09)	<0,001
• діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	-2,6±8,7	-1,9±8,7	-0,9 (-1,41...-0,37)	<0,001
• пульс, уд./хв	2,5±9,8	0,1±9,5	2,4 (1,9-3,0)	<0,001
Ліпідний профіль натще:				
• холестерин, %:				
– загальний	-3,1	-1,0	-2,3 (-3,3...-1,3)	<0,001
– ліпопротеїди низької щільності	-3,0	-1,0	-2,4 (-4,0...-0,9)	0,002
– ліпопротеїди високої щільності	2,3	0,7	1,9 (0,7-3,0)	0,001
– ліпопротеїди дуже низької щільності	-13,1	-5,5	-9,1 (-11,4...-6,8)	<0,001
– ліпопротеїди невисокої щільності	-5,1	-1,8	-3,9 (-5,2...-2,5)	<0,001
• тригліцериди	-13,3	-5,5	-9,3 (-11,5...-7,0)	<0,001
• вільні жирні кислоти	1,7	3,5	-4,2 (-7,3...-0,9)	0,01



**Рисунок 2** Статус переддіабету через 56 тиж у пацієнтів, які мали нормоглікемію, та у тих, у кого був переддіабет під час скринінгу



ня маси тіла. У групі ліраглутиду також зафіксовано більше зменшення середньої окружності талії та ІМТ, ніж у групі плацебо (див. [табл. 2](#)). Так, початкове значення окружності талії становило 115,0 см для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 114,5 см для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні виявлено зменшення окружності талії на 8,2 та 3,9 см у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-4,2$ ; 95% довірчий інтервал  $-4,7...-3,7$ ;  $p < 0,001$ ). Кілька аналізів чутливості підтвердили перевагу ліраглутиду над плацебо щодо первинних кінцевих точок. Ліраглутид виявився менш ефективним у пацієнтів із середнім ІМТ  $\geq 40$   $\text{кг}/\text{м}^2$ , ніж у пацієнтів із нижчим ІМТ.

#### Глікемічний контроль

У групі ліраглутиду відмічали більше зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, ніж у групі плацебо (див. [табл. 2](#)). Ліраглутид також був пов'язаний зі зниженням рівня глюкози в плазмі крові та вищими рівнями інсуліну та С-пептиду порівняно з плацебо під час перорального тесту на толерантність до глюкози. Вплив ліраглутиду на рівні глікозильованого гемоглобіну, глюкози натще та рівень глюкози під час перорального тесту на толерантність до глюкози був більшим у пацієнтів із переддіабетом, ніж без нього ( $p < 0,001$ ). Вимірювання інсулінорезистентності та функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози також продемонструвало покращення при застосуванні ліраглутиду порівняно з плацебо.

Поширеність переддіабету була значно нижчою в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо на 56-му тижні ([рис. 2](#)), що відображає покращення глікемічного контролю за допомогою ліраглутиду. ЦД 2-го типу розвинувся у більшій кількості пацієнтів у групі плацебо порівняно з групою ліраглутиду протягом курсу лікування.

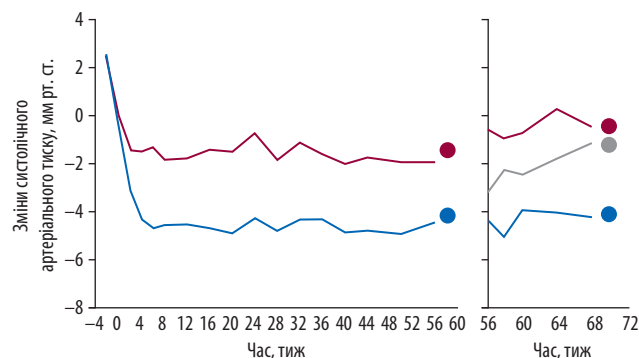
#### Кардіометаболічні показники

Систолічний і діастолічний артеріальний тиск знизився більше в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, до 56-го тижня (див. [табл. 2](#) та [рис. 3](#)). Так, початкове значення систолічного артеріального тиску становило 123,0 та 123,2 мм рт. ст. у групі ліраглутиду та плацебо відповідно; на 56-му тижні відмічено зниження систолічного артеріального тиску в середньому на 4,2 та 1,5 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-2,8$ ; 95% довірчий інтервал  $-3,56...-2,09$ ;  $p < 0,001$ ). Початкове значення діастолічного артеріального тиску становило 78,7 та 78,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно; на 56-му тижні виявлено зниження діастолічного артеріального тиску на 2,6 та 1,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-0,9$ ; 95% довірчий інтервал  $-1,41...-0,37$ ;  $p < 0,01$ ).

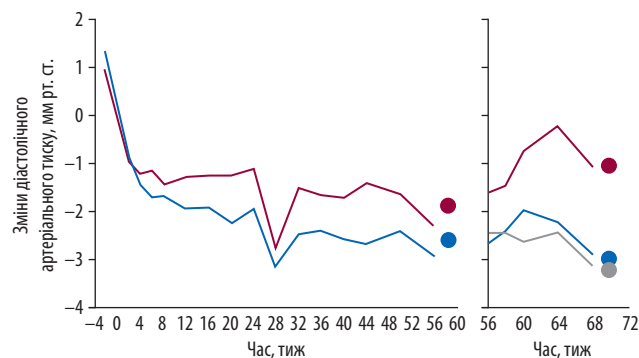
Усі показники рівнів ліпідів натще, а також високочутливого С-реактивного білка, інгібітора активатора плазміногену-1 та

**Рисунок 3** Зміни артеріального тиску та пульсу протягом дослідження

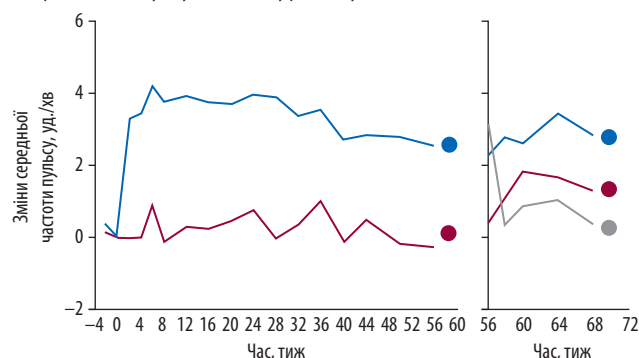
А. Середній систолічний артеріальний тиск на вихідному рівні: 123 мм рт. ст.



Б. Середній діастолічний артеріальний тиск на вихідному рівні: 79 мм рт. ст.



В. Середня частота пульсу на вихідному рівні: 71 уд./хв



— Ліраглутид 3,0 мг — Плацебо — Ліраглутид 3,0 мг/плацебо  
● Середній показник LOCF ● Середній показник LOCF ● Середній показник LOCF

LOCF (last-observation-carried-forward) — перенесення даних останнього дослідження.

адипонектину продемонстрували більше покращення в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо.

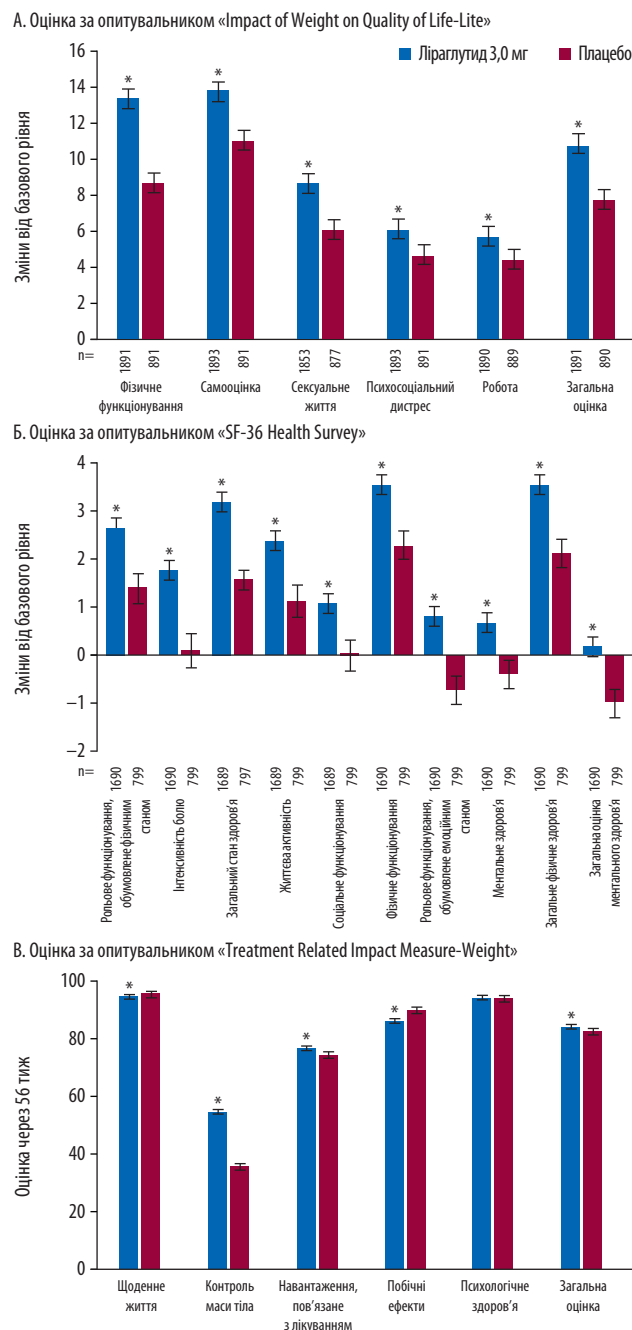
#### Пов'язана зі здоров'ям якість життя

Лікування ліраглутидом було пов'язано з вищими балами загального фізичного та психічного здоров'я за опитувальником «SF-36 Health Survey», вищим загальним балом (що вказує на кращу якість життя) за опитувальником «Impact of Weight on Quality of Life—Lite» та більш сприятливими, ніж в групі плацебо, оцінками окремих доменів за обома опитувальниками ([рис. 4](#)). Загальна оцінка, а також оцінки контролю маси тіла та навантаження, пов'язаного з лікуванням, за опитувальником «Treatment Related Impact Measure—Weight» також були вищими в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, хоча у групі ліраглутиду відмічено нижчий бал щодо побічних ефектів.

#### Побічні ефекти та небажані явища

Найбільш поширені побічні ефекти у групі ліраглутиду виявлено з боку шлунково-кишкового тракту,  $\geq 94\%$  з них були легкого або середнього ступеня тяжкості. Шлунково-кишкові розлади також були найпоширенішою причиною відмови пацієнтів від лікування: 159 (6,4%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 9 (0,7%) — у групі плацебо. Нудота та блювання виникали

**Рисунок 4** Вплив ліраглутиду 3,0 мг підшкірно на якість життя пацієнтів (підвищення=покращення)



\* $p < 0,05$ .

переважно протягом перших 4–8 тиж після початку лікування ліраглутидом. Частота серйозних побічних явищ була вищою в групі ліраглутиду порівняно з групою плацебо. Три пацієнти померли: 1 — у групі ліраглутиду (внаслідок кардіомегалії та гіпертонічної хвороби серця) та 2 — у групі плацебо (по одному випадку смерті від фіброзу легень та кардіореспіраторної зупинки).

Події, пов'язані з жовчним міхуром, відмічали частіше в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо (61 (2,5%) та 12 (1,0%) пацієнтів; 3,1 та 1,4 події на 100 пацієнто-років відповідно), включаючи більшу кількість випадків жовчнокам'яної хвороби та холециститу у групі ліраглутиду. Більшість пацієнтів, які повідомляли про жовчнокам'яну хворобу або холецистит, перенесли планову холецистектомію (40 з 51 пацієнта (78%) у групі ліраглутиду та 6 з 8 пацієнтів (75%) у групі плацебо), більшість одужали та продовжили призначений курс лікування або лікування було відновлено після операції (43 (84%) та 6 (75%) пацієнтів відповідно). Зменшення маси тіла серед пацієнтів із побічними явищами

ми, пов'язаними з жовчним міхуром, було більшим, ніж середнє зменшення маси тіла в загальній популяції.

Показники таких побічних явищ, як панкреатит та новоутворення, розраховували з точки зору 100 пацієнто-років, що охоплюють період від початку лікування до останнього контакту з пацієнтом (включаючи події, що відбулися під час 2-го рандомізованого періоду після закінчення 56-тижневого основного дослідження, та періоду, який настав через  $\geq 15$  днів після останнього дня прийому досліджуваного препарату). Загалом підтверджено 11 випадків панкреатиту: у 10 (0,4%) пацієнтів у групі ліраглутиду (0,4 події на 100 пацієнто-років), з яких у 9 випадках вони були легкої тяжкості, та у 1 (<0,1%) пацієнта групи плацебо (<0,1 події на 100 пацієнто-років).

У 6 пацієнтів (5 з яких — у групі ліраглутиду) виявлено панкреатит, пов'язаний з жовчнокам'яною хворобою, на що вказували наявність каменів у жовчному міхурі при візуалізації, рівень аланінамінотрансферази, який в  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми, або і те, й інше.

У групі ліраглутиду відмічено підвищення середньої активності ліпази та амілази від вихідного рівня до 56-го тижня (12,0 і 3,7 Од/л відповідно), але у кількох пацієнтів рівень ліпази в  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми (62 (2,5%) пацієнти у групі ліраглутиду та 13 (1,1%) — у групі плацебо) або рівень амілази у  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми (5 (0,2%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 1 (<0,1%) — у групі плацебо) у будь-який час протягом дослідження.

До кінця дослідження середній пульс у стані спокою збільшувався у групі ліраглутиду (див. табл. 2). Попередньо визначені серцево-судинні події виникли у 217 (8,7%) та 123 (9,9%) пацієнтів у групі ліраглутиду та плацебо; 11,9 та 14,2 події на 100 пацієнто-років відповідно). Показники серцевої аритмії були подібними в двох досліджуваних групах, хоча частота тахікардії була вищою в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо (0,6 та 0,1 події на 100 пацієнто-років відповідно); всі події, крім однієї у групі ліраглутиду, були несерйозними. 2 нефатальних інфаркти міокарда та 1 смерть від серцево-судинних причин відмічені в групі ліраглутиду порівняно з 1 нефатальним інфарктом міокарда, 1 нефатальним інсультом та 1 смертю від серцево-судинних причин у групі плацебо.

Частота виявлених та підтверджених новоутворень була однаковою в групі ліраглутиду та плацебо (1,9 та 2,4 події на 100 пацієнто-років відповідно). Чисельний дисбаланс виявлено у частоті злоякісних та передзлоякісних новоутворень молочної залози: 10 подій у 9 жінок з групи ліраглутиду та 3 події у 3 жінок з групи плацебо. У більшості жінок із цими подіями відмічено зменшення маси тіла більше середнього показника.

Випадків медулярної карциноми щитоподібної залози або гіперплазії С-клітин не виявлено. Лікування ліраглутидом не підвищувало концентрацію кальцитоніну в сироватці крові.

Не зафіксовано клінічно значущих відмінностей між групами щодо оцінок психічного здоров'я, включаючи побічні явища, пов'язані з психічними розладами та оцінками депресії або суїцидальної поведінки на основі анкет.

Про спонтанну гіпоглікемію повідомляли 32 (1,3%) пацієнти групи ліраглутиду та 13 (1,0%) — плацебо; жодні події не були серйозними і не потребували сторонньої допомоги.

Жодних побічних ефектів щодо параметрів безпеки або випадків переїдання у зв'язку з припиненням лікування не відмічено.

## Обговорення

Ліраглутид у дозі 3,0 мг 1 раз на добу при застосуванні як доповнення до дієти зі знизеною калорійністю та підвищеної фізичної активності пов'язаний зі збільшенням втрати маси тіла у дорослих із надмірною масою тіла та ожирінням без ЦД, що підтверджує результати попередніх досліджень [10, 11]. Показано, що ліраглутид перевершує плацебо за всіма трьома первинними кінцевими точками. Ефект лікування був подібним у пацієнтів із переддіабетом та без переддіабету та в усіх базових категоріях ІМТ. Середня зміна маси тіла при застосуванні ліра-

глютиду становила  $-8,0 \pm 6,7\%$  ( $-8,4 \pm 7,3$  кг) і загалом зберігалася протягом 56-тижневого періоду основного дослідження, доки пацієнти продовжували лікування.

Лікування ліраглутидом пов'язано зі **зниженням кардіо-метаболических факторів ризику, включаючи окружність талії, артеріальний тиск та маркери запалення**. Також виявлено незначне покращення рівня ліпідів натще, хоча клінічне значення цього невідоме. Крім того, у пацієнтів у групі ліраглутиду відмічено **більше зниження показників глікемії натще та після прийому їжі та більше покращення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози та чутливості до інсуліну**, ніж у групі плацебо. Поєднання зменшення маси тіла та покращення глікемічного контролю, ймовірно, сприяло спостережуваному зменшенню поширеності переддіабету та відстроченню появи ЦД 2-го типу. При застосуванні ліраглутиду зафіксовано **покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям**, зокрема фізичного функціонування, порівняно з плацебо.

Профіль безпеки ліраглутиду відповідав результатам попередніх звітів [9–11, 19, 20]. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту є частими і переважно транзиторними побічними ефектами лікування. Події, пов'язані з жовчним міхуром, були більш поширеними при застосуванні ліраглутиду, ніж плацебо; у пацієнтів з такими подіями відмічали зменшення маси тіла вище середнього, що узгоджується з відомим ризиком утворення каменів у жовчному міхурі, пов'язаним зі зменшенням маси тіла. У цьому можуть бути задіяні й інші механізми. У поточному дослідженні половина випадків панкреатиту в групі ліраглутиду була пов'язана з каменями в жовчному міхурі, і підвищення рівня панкреатичних ферментів не було прогностичним. Відсутність впливу лікування на концентрацію кальцитоніну та відсутність С-клітинної гіперплазії або явищ медулярної карциноми щитоподібної залози узгоджуються з даними попередніх спостережень про те, що вплив ліраглутиду не пов'язаний з медулярним раком щитоподібної залози [21]. Причина кількісного дисбалансу в новоутвореннях молочної залози, яку виявлено у даному дослідженні, незрозуміла; невідомо, чи було це пов'язане зі значним зменшенням маси тіла.

Клінічне значення збільшення пульсу у стані спокою при застосуванні ліраглутиду невідоме, але, ймовірно, це пов'язано з класом препарату [22]. Наявність рецепторів ГПП-1 на синоатріальному вузлі свідчить про прямий хронотропний ефект [23]. У групі ліраглутиду не відмічено збільшення кількості серйозних серцево-судинних подій, при цьому виявлено **сприятливий вплив щодо артеріального тиску та інших кардіометаболических показників**.

Дослідження мало деякі обмеження, пов'язані із застосуваннями методами статистичного аналізу, але сильні сторони включали великий розмір вибірки, незалежний сліпий підхід щодо аналізу конкретних небажаних явищ, низьку швидкість зменшення маси тіла порівняно з іншими дослідженнями щодо зменшення маси тіла [24–26] та зміни способу життя, що сприяє втраті маси тіла.

## Висновок

Результати представленого дослідження підтверджують, що застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг підшкірно 1 раз на добу як доповнення до дієти та фізичних вправ пов'язане з клінічно значущим зменшенням маси тіла у пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням, з одночасним зниженням глікемічних показників та численних кардіометаболических факторів ризику, а також покращенням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.



## Список використаної літератури

- Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E. et al. (2011) Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96: 1654–1663.
- Selvin E., Parrinello C.M., Sacks D.B., Coresh J. (2014) Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann. Intern. Med.*, 160: 517–525.

- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346: 393–403.
- Mertens L.L., Van Gaal L.F. (2000) Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes. Res.*, 8: 270–278.
- Li G., Zhang P., Wang J. et al. (2014) Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2: 474–480.
- Warkentin L.M., Das D., Majumdar S.R. et al. (2014) The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes. Rev.*, 15: 169–182.
- Jensen M.D., Ryan D.H., Donato K.A. et al. (2014) Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*, 22 Suppl. 2: S5–S39.
- Dombrowski S.U., Knittle K., Avenell A. et al. (2014) Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*, 348: g2646–g2646.
- Blonde L., Russell-Jones D. (2009) The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes. Metab.*, 11: Suppl 3: 26–34.
- Astrup A., Carraro R., Finer N. et al. (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 36: 843–854.
- Wadden T.A., Hollander P., Klein S. et al. (2013) Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 37: 1443–1451.
- van Can J., Sloth B., Jensen C.B. et al. (2014) 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. (Lond.)*, 38: 784–793.
- World Medical Association (2000) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 284: 3043–3045.
- www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\_R1\_Guideline.pdf
- American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl. 1: S62–S69.
- Ware J.E., Kosinski M., Dewey J.E. (2000) How to score version two of the SF-36 Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric.
- Kolotkin R.L., Crosby R.D., Kosloski K.D., Williams G.R. (2001) Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes. Res.*, 9: 102–111.
- Brod M., Hammer M., Kragh N. (2010) Development and validation of the Treatment Related Impact Measure of weight (TRIM-Weight). *Health Qual. Life Outcomes*, 8: 19.
- Astrup A., Rössner S., Van Gaal L. et al. (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 374: 1606–1616.
- Lean M.E., Carraro R., Finer N. et al. (2014) Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 38: 689–697.
- Bjerre Knudsen L., Madsen L.W., Andersen S. et al. (2010) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 151: 1473–1486.
- Robinson L.E., Holt T.A., Rees K. et al. (2013) Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 3: e001986–e001986.
- Pyke C., Heller R.S., Kirk R.K. et al. (2014) GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 155: 1280–1290.
- Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H. et al. (2011) Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377: 1341–1352.
- Smith S.R., Weissman N.J., Anderson C.M. et al. (2010) Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N. Engl. J. Med.*, 363: 245–256.
- Fabricatore A.N., Wadden T.A., Moore R.H. et al. (2009) Attrition from randomized controlled trials of pharmacological weight loss agents: a systematic review and analysis. *Obes. Rev.*, 10: 333–341.