

Лираглутид – новая ступень в терапии СД 2 типа

М.В. Шестакова

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

Молекулярная основа медленной абсорбции аналога человеческого ГПП-1 – лираглутида

DORTE B. STEENSGAARD, JENS K. THOMSEN, HELLE B. OLSEN and LOTTE B. KNUDSEN. Malov, Denmark.

Лираглутид является близким по структуре аналогом ГПП-1, к структуре которого просто добавлен C14-жирнокислотный остаток. Лираглутид имеет действительно более пролонгированный период полужизни и действия в сравнении с эндогенным ГПП-1. Период полужизни после внутривенного введения лираглутида человеку составляет 8 ч.; для ГПП-1; период полужизни после подкожного введения составляет 13 ч. Связывание с альбумином и повышенная метаболическая стабильность являются основой пролонгированного периода полужизни, в то время как самоассоциация предполагается основным механизмом, лежащим в основе замедленного всасывания, которое также значительно отличается от ГПП-1 (T_{max} 10–12 ч. в сравнении с 1 часом при подкожном введении). Таким образом, терапия аналогом человеческого ГПП-1 – лираглутидом предполагает однократное его введение.

В данном исследовании сравнивали лираглутид и его неацилированный предшественник Lys34-GLP-1(7-37) для того, чтобы понять, каково влияние жирнокислотной цепи на размер олигомеров и самоассоциацию лираглутида. Спектроскопия кругового дихроизма, 1H NMR (с протонным ядерно-магнитным резонансом (ЯМР)), и аналитическое ультрацентрифугирование использовались для получения информации о процессе диссоциации. Олигомерная масса лираглутида в растворе определялась с помощью аналитического ультрацентрифугирования. Данные показали, что лираглутид образует сильно самоассоциированную структуру в пределах 0,001 мМ–1,2 мМ при pH 8,0 и 100 мМ NaCl. Отмечаемая молекулярная масса соответствует гептамерной структуре. Мономеры лираглутида не выявлялись даже при концентрации 0,001 мМ, указывая на то, что K_d (коэффициент диссоциации) был около $\leq 0,1$ мМ для самоассоциации. Спектроскопия кругового дихроизма, эксклюзионная хроматография и протонный ЯМР с лираглутидом и неацилированным предшественником 34R, GLP-1(7–37) подтвердили результаты значимости жирнокислотной цепочки. Данные свидетельствовали о том, что жирнокислотная цепь оказывает выраженный эффект на силу взаимодействия самоассоциированной структуры, значительно снижая K_d 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 самой современной иглой размером, как минимум, 31G.

Молекулярные механизмы пролиферативного эффекта аналога человеческого ГПП-1 для однократного введения – лираглутид, на бета-клетки, на моделях мышей с диабетом (db/db Mice); свидетельства механизма подавления окислительного стресса

MASASHI SHIMODA, YUKIKO KANDA, KAZUHIRO TAWARAMOTO, MITSURU HASHIRAMOTO, MICHIOHITO MATSUKI and KOHEI KAKU. Okayama, Japan.

ГПП-1 увеличивает массу β -клеток, стимулируя их пролиферацию и подавляя апоптоз. В этом исследовании изучали пролиферативный эффект лираглутида (ЛИРА) на массу бета-клеток на моделях мышей с диабетом, db/db Mice. Мыши, мужские особи, в возрасте 10 недель, получали ЛИРА (0,2 мг/кг

в режиме двух инъекций, подкожно), или контрольный раствор (контрольная группа) в течение 2 недель (исследование 1), или 2 дней (исследование 2). С помощью гистологического анализа, включая метод PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток) и иммунологического окрашивания 4-HNE (4-гидроксинonenалом), изучались масса бета-клеток, пролиферация клеток и апоптоз методом TUNEL (TdT-опосредованное dUTP-биотинилирование) оценивалась островковая ткань. Экспрессия генов, специфичных для области панкреатических островков анализировалась методом захвата лазерных частиц RT-PCR (реверс-транскриптной реакции полимеразной цепи в режиме реального времени). Исследование 1: через 2 недели исследования масса тела была достоверно ниже в группе ЛИРА в сравнении с контрольной ($42,1 \pm 0,5$ г против $44,6 \pm 0,6$ г, средняя \pm CO, $p < 0,01$, $n = 10$ для каждой группы). Гликемия noticeably, уровень инсулина и триглицеридов были достоверно ниже в группе ЛИРА, чем в контрольной (глюкоза $189 \pm 10,3$ против $272 \pm 26,0$ мг%, $p < 0,05$; инсулин $4,3 \pm 0,5$ против $6,4 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$; и триглицериды $113 \pm 2,4$ против $133 \pm 6,5$ мг%, соответственно $p < 0,01$). Масса панкреатических β -клеток была выше в группе терапии ЛИРА, чем в контрольной ($7,7 \pm 0,7$ в сравнении с $4,9 \pm 0,5$ мг, $p < 0,01$, $n = 5$ для каждой группы). Содержание триглицеридов в островках также снижалось на фоне терапии ЛИРА. Число PCNA-положительных клеток увеличилось, но количество 4-HNE-положительных клеток снизилось на фоне терапии ЛИРА. По методу оценки TUNEL меньший апоптоз β -клеток отмечался в группе терапии ЛИРА. Уровень факторов транскрипции Neuro-D, ERK-1 и Циклина-D мРНК, был достоверно выше у мышей, получавших ЛИРА, в сравнении с контрольной группой. Отмечалось регулируемое снижение экспрессии генов SREBP-1 с (сигнального стероидсвязывающего протеина), протеина FAS и стресс-опосредованного XBP-1 гена эндоплазматического ретикула (ЭР), и регулируемое повышение экспрессии генов каталазы и GSHPx (глутатион-пероксидазы) через 2 недели интервенции лира. Исследование 2: Через 2 дня терапии ЛИРА, уровень гликемии снизился в группе мышей, получавших препарат. На фоне терапии ЛИРА отмечалось регулируемое повышение экспрессии генов Циклина-D и Hlx-b-9 (гомеодоменного белка b9), маркера клеточной дифференциации и регулируемое снижение экспрессии Hes-1, маркера подавления дифференциации клеток. Экспрессия генов каталазы, GSHPx и XBP-1 не отличалась между группами.

Заключение. Лираглутид повышает массу β -клеток у мышей с СД не только путем прямого действия на кинетику клеток, но и через подавление окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикула, в связи со снижением глюко- и липотоксичности как хронического эффекта.

Лираглутид индуцирует пролиферацию бета-клеток и обеспечивает защиту их от апоптоза, стимулированного интерлейкином-1 бета в человеческих островках

R. PRAZAK, S. RÜTTI, H. ELLINGSGAARD, L.B. KNUDSEN and M.Y. DONATH Zurich, Switzerland and Maalov, Denmark.

Аналоги глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1) индуцируют пролиферацию бета-клеток и обладают эффектом, противодействующим апоптозу на моделях островков грызунов. Однако этот эффект на человеческих островках изучен в меньшей степени. Продукция интерлейкина 1- β (ИЛ-1- β) повышена в островковых клетках пациентов с СД 2 типа, и индуцирует апоптоз β -клеток. Целью исследования было определить, влияет ли лираглутид, аналог человеческого ГПП-1 для однократного введения, на пролиферацию и апоптоз в человеческих островках. Островковые клетки мыши и человеческие

Таблица 1

Кумулятивные данные по функции бета-клеток в трех исследованиях с лираглутидом

Идент. N иссл.	LEAD-1 (n=1041)	LEAD-2 (n=1091)	LEAD-3 (n=581)
Терапия	Лира + глим	Лира + мет	Лира + мет + глим
Группа сравнения 1 (C1)	глим	мет	мет + глим
Группа сравнения 2 (C2)	глим + рсг	мет + глим	аргин + мет + глим
Исходный HbA _{1c} (%)	8,4±1,0	8,4±1,0	8,2±0,9
ИМТ (кг/м ²)	29,8±5,0	31,0±4,7	30,5±5,3
Длительность СД (г)	7,9±5,4	7,4±5,2	9,4±6,2
Проинсулин/инсулин (абс. пок., 95% ДИ)			
Лира в сравн. с C1	-0,09* (-0,15; -0,03)	-0,12* (-0,18; -0,06)	-0,10* (-0,15; -0,05)
Лира в сравн. с C2	-0,05* (-0,10; -0,01)	-0,03* (-0,08; -0,02)	НО
Функция бета-клеток, НОМА (Δ %, 95% ДИ)			
Лира в сравн. с C1	34,15 (-0, 23; 68,54)	28,20* (8,29; 48,12)	34,00* (20,66; 47,34)
Лира в сравн. с C2	30,31* (2,00; 58,62)	1,41 (-15,06; -17,88)	НО

Мет, глим, рсг (росиглитазон), *p < 0,03.

НО – не определялась в связи с перекрестной реактивностью гларгина с набором для определения. Данные представлены как подсчитанные средние различия между вариантами терапии (от исходных до финальных показателей).

островковые клетки, полученные от шести органных доноров, культивировались в среде с внеклеточным матриксом при 11 мМ, и 5 мМ глюкозы, соответственно. К среде добавлялся лираглутид при наличии и отсутствии ИЛ-1β. Как было показано ранее, добавление к среде 300 нМ лираглутида в течение 4 дней, индуцировало увеличение пролиферации клеток в мышечных островках в 2,1 раза, в то время как пролиферация клеток человеческого островков оставалась неизменной при окрашивании Ки-67. Культивирование клеток в присутствии 5-БДУ (5-бромдеоксиуридина – аналога тимидина, способного включаться в ДНК в процессе репликации) позволяет оценить количество эндокринных клеток по степени их окрашивания. Было показано, что при добавлении 5-БДУ в течение двух клеточных циклов число активных (окрашенных) эндокринных клеток в обработанных лираглутидом островках, возросло в 1,74±0,31 раза (n=5). Более того, лираглутид препятствовал апоптозу β-клеток, индуцированному 2 нг/мл ИЛ-1β. В TUNEL-положительных бета-клетках в присутствии только ИЛ-1β, отмечался больший в 2,77±0,7 апоптоз в сравнении с исходным, в отличие от среды с ИЛ-1β и лираглутидом, где усиление апоптоза происходило всего в 0,81±0,32 раза в сравнении с исходным (n=3). Таким образом, лираглутид индуцирует пролиферацию эндокринных клеток в человеческих островках, что подтверждается пролонгированной экспозицией БДУ во время длительной инкубации, но не при использовании окрашивания Ки-67, который отражает только последние 12 часов пролиферативной активности.

Заключение. Аналогично пролиферативному эффекту лираглутида на клетки островков грызунов, вероятно, БДУ-положительные человеческие эндокринные клетки реплицируются в островковые β-клетки, но не другие, не β-эндокринные клетки. Кроме того, лираглутид предотвращает индуцированный ИЛ-1 бета апоптоз β-клеток.

Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1 для однократного введения, достоверно улучшает функцию бета-клеток у пациентов с СД 2

DAVID MATTHEWS, MICHEL MARRE, TU DUYEN LE THI, MILAN ZDRAVKOVIC and RAFAEL SIM. Oxford, UK, Paris, France, Bagsvaerd, Denmark and Barcelona, Spain.

Сахарный диабет 2 типа сопровождается снижением функции β-клеток. Существуют результаты исследований, свидетельствующих о том, что лираглутид улучшает функцию β-кле-

ток. В приведенном анализе изучался эффект терапии лираглутидом (ЛИРА) на функцию β-клеток у пациентов с СД 2 в трех 26-недельных исследованиях LEAD: эффект и действие лираглутида при СД (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Исследования были рандомизированными, двойными слепыми, с контролируемым дизайном. Исходные данные и данные исследований представлены для максимальной дозы лира (см. табл.). В исследовании лира добавлялся к терапии метформином (мет) 2 г или/и терапии глимепиридом (глим) 4 мг. Сравнительные группы показаны в табл. 1 (C1 и C2). Повышение функции β-клеток (от 28% до 34% в сравнении с исходной), было выявлено при исследовании с помощью модели оценки гомеостаза (НОМА) в сравнении с группой C1 на терапии лира в дозе 1,8 мг во всех исследованиях, и различия были достоверны как в сравнении с C1, так и с C2. Соотношение проинсулин/инсулин снизилось во всех исследованиях с лира (от 0,06 до 0,10 в сравнении с исходным); различия в сравнении с C1 и C2 были достоверны во всех исследованиях. Отмечено снижение инсулинорезистентности при оценке по модели НОМА во всех группах терапии лира, но различия между группами терапии были недостоверны в сравнении с C1 и C2 (данные не показаны).

Заключение. Основываясь на представленных данных, лира значимо улучшает функцию β-клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы оценить, ведет ли указанный эффект к замедлению прогрессирования СД 2.

Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1, для однократного введения, значимо снижает уровень HbA_{1c} у пациентов с СД 2 типа, независимо от исходного показателя HbA_{1c}

ALLAN VAAG, MICHAEL A. NAUCK, MICHAEL BRANDLE, STEPHEN COLAGIURI, OLE SCHMITZ, MILAN ZDRAVKOVIC and KJELD HERMANSEN Gentofte, Denmark, Bad Lauterberg im Harz, Germany, St Gallen, Switzerland, Sydney, Australia, Århus, Denmark and Bagsvaerd, Denmark.

Исходный уровень HbA_{1c} – важный фактор выбора терапии, который может быть индикатором ответа на лечение, возможно, потому, что высокий уровень HbA_{1c} является маркером снижения функции бета-клеток. Приведенный анализ оценивал влияние исходного показателя HbA_{1c} в ответ на терапию лираглутидом (лира) – аналогом человеческого ГПП-1 для однократного введения. Сравнение ответа на терапию проводилось с другими препаратами, которые добавля-

лись к различным вариантам пероральной терапии. Данные из трех исследований длительностью 26 недель (Эффект и действие лираглутида при диабете – the Liraglutide Effect and Action in Diabetes [LEAD]), были стратифицированы по исходным квартилям HbA_{1c}. Ниже показана динамика HbA_{1c} (CO) через 26 недель в сравнении с исходной. Терапия лираглутидом в сочетании с предшествующей пероральной терапией сопровождалась клинически значимым снижением уровня HbA_{1c} при любых исходных квартилях HbA_{1c}. Влияние исходного показателя HbA_{1c} на абсолютную динамику HbA_{1c} было подтверждено при анализе динамики HbA_{1c} в зависимости от терапии, предшествующего приема пероральных препаратов, исходного уровня HbA_{1c} как объяснительных величин ($p < 0,0001$). Терапия лира+мет+глим (LEAD-5) приводила к максимальному снижению HbA_{1c} в сравнении с другими режимами, независимо от исходного уровня HbA_{1c}.

Заключение. Динамика снижения уровня HbA_{1c} на терапии лираглутидом повышается по мере увеличения исходного показателя HbA_{1c}, как это продемонстрировано на терапии другими препаратами.

Таблица 2

Исследование			
Исходные характеристики	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-5
Пациенты	n=695	n=725	n=232
Сопутствующая терапия ПССП	Глим 2–4 мг	мет 2 г	мет 2 г + глим 2–4 мг
HbA _{1c} (средний, %)	8,4	8,3	8,6
HbA _{1c} (средний, 1-я квартиль)	7,3	7,3	7,2
HbA _{1c} (средний, 2-я квартиль)	8,1	8,0	7,9
HbA _{1c} (средний, 3-я квартиль)	8,8	8,7	8,5
HbA _{1c} (средний, 4-я квартиль)	9,8	9,7	9,5
Масса тела (средняя, кг)	81,9	88,1	85,5

Аналог человеческого глюкагонподобного пептида-1 – лираглутид, вводимый один раз в день, снижает массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа, независимо от исходного индекса массы тела
DAVID RUSSELL-JONES, JONATHAN SHAW, MICHAEL BRANDLE, DAVID MATTHEWS, ANDERS FRID, MILAN ZDRAVKOVIC and OLE SCHMITZ.
Guildford, UK, Melbourne, Australia, St Gallen, Switzerland, Oxford, UK, Lund, Sweden, Bagsvaerd, Denmark and Aarhus, Denmark.

Таблетированные сахароснижающие препараты, используемые для лечения сахарного диабета 2 типа, часто приводят к увеличению массы тела. Данное наблюдение анализирует влияние исходного индекса массы тела (ИМТ) в ответ на применение лираглутида – аналога человеческого глюкагон-подобного пептида (ГПП-1) в сравнении с другими вариантами пероральной терапии. Среднее изменение массы тела от исходного до окончания 26-недельного наблюдения в рамках 3-ей фазы клинических испытаний (серия исследований по действию и влиянию лираглутида при диабете [LEAD]) анализировалось путем разделения пациентов по их исходному ИМТ (<25 , ≥ 25 to <30 , ≥ 30 to <35 , ≥ 35 кг/м²). В исследовании LEAD-1, большая часть пациентов имели либо меньшую массу тела, либо ранее получали метформин, который был отменен в начале исследования. Поэтому более низкая исходная масса тела, отмена метформина и добавление препаратов сульфонилмочевины могут объяснить отсутствие потери массы тела в этом исследовании (табл. 3). У пациентов всех подгрупп по ИМТ была отмечена потеря массы тела с наибольшим убыванием веса в подгруппе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м². В каждой подгруппе исследования LEAD-2 (лираглутид+метформин) отмечено большее снижение массы тела, чем в соответствующих подгруппах LEAD-1 (лираглутид+глимепирид), или LEAD-5 (лираглутид + метформин + глимепирид).

Заключение. Лираглутид, добавленный к таблетированным препаратам, приводит к значительному снижению массы тела у пациентов с СД 2, особенно среди тех, кто имеет высокий исходный ИМТ.

Таблица 3

Исследование			
Исходные характеристики	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-5
Пациенты	n=695	n=725	n=232
Сопутствующие ПССП	глимеп 2–4 мг	метф 2 г	метф 2 г + глимеп 2–4 мг
Исходный HbA _{1c} (%), средн	8,4	8,3	8,6
Исходная МТ (кг, средн)	81,9	88,1	85,5
ΔМТ (средн., кг) с наиб. ИМТ, квартиль (ИМТ >35 кг/м ²) на лираглутиде	–0,7	–4,4	–2,9

Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1 для однократного введения снижает уровень систолического АД у пациентов с СД 2
STEPHEN COLAGIURI, ANDERS FRID, MILAN ZDRAVKOVIC, TU DUYEN LE THI and ALLAN VAAG.
Sydney, Australia, Lund, Sweden, Bagsvaerd, Denmark and Gentofte, Denmark.

Сахарный диабет 2 типа сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышенный уровень артериального давления (АД) также является

Таблица 4

Исследование			
Идент. номер иссл. (n пациентов)	LEAD-1 (1041)	LEAD-2 (1091)	LEAD-5 (581)
Терапия	лира 1,8 + глим	лира 1,8 + мет 2 г	лира 1,8 + глим 4 мг + мет 2 г
Плацебо/плац	глим 4 мг	мет 2 г	глим 4 мг + мет 2 г
Терапия сравнения/С	роси 4 мг + глим 4 мг	глим 4 мг + мет 2 г	гларгин + глим 4 мг + мет 2 г
Исходно HbA _{1c} , % (CO)	8,4 (1,0)	8,4 (1,0)	8,2 (0,9)
ИМТ, кг/м ² (CO)	29,8 (5,0)	31,0 (4,7)	30,5 (5,3)
АД, мм рт.ст.	132/81	131/80	135/81
Сист. АД (мм рт.ст.)			
лира 1,8 в ср. с плац.	–0,5 [–3,8; 2,8]	–0,5 [–3,7; 2,7]	–2,5 [–5,4; 0,3]
лира 1,8 в ср. с С	–1,9 [–4,7; 0,9]	–2,7 [–5,4; –0,0]*	–4,5 [–6,8; –2,2]*
Сист. АД (мм рт.ст.)			
лира 1,8 в ср. с плац.	0,4 [–1,6; 2,4]	0,5 [–1,5; 2,5]	0,0 [–1,7; 1,6]
лира 1,8 в ср. с С	0,7 [–0,9; 2,4]	–0,2 [–1,8; 1,5]	–0,4 [–1,8; 0,9]
Масса тела (кг)			
лира 1,8 в ср. с плац.	0,1 [–0,9; 0,6]	1,3 [–2,2; –0,4]*	1,4 [–2,1; –0,7]*
лира 1,8 в ср. с С	2,3 [–3,0; –1,7]*	3,7 [–4,5; –3,0]*	3,4 [–4,0; –2,9]*
Пульс (удары/мин)			
лира 1,8 в ср. с плац	4,5 [2,7; 6,4]*	0,9 [–0,9; 2,8]	1,7 [–0,1; 3,5]
лира 1,8 в ср. с С	1,3 [–0,2; 2,8]	1,3 [–0,3; 2,8]	2,5 [1,1; 4,0]*

* $p < 0,05$;

глим – глимепирид; лира – лираглутид; мет – метформин; роси – росиглитазон.

фактором риска ССЗ и имеет высокую распространенность у пациентов с СД 2. Приведен анализ трех исследований длительностью 26 недель (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes – Эффект и действие лираглутида при сахарном диабете [LEAD]), изучали влияние терапии лираглутидом на уровень систолического и диастолического АД у пациентов с СД 2. Исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Исходные и конечные данные для максимальной дозы лираглутида (1,8 мг/день) представлены в табл. 4.

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. Не было отмечено статистической разницы в снижении диастолического АД. 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, достигших цели в исследованиях LEAD 1 и 2, было одинаковым (~25%). Отмечалась тенденция к незначительному учащению пульса на терапии лираглутидом в сравнении с плацебо и с препаратами группы сравнения.

Заключение. Терапия лираглутидом снижает средний уровень систолического АД от 2,7 до 4,5 мм рт. ст. у пациентов с СД 2. Таким образом, терапия лираглутидом, вызывая снижение систолического АД, может улучшать профиль СС риска у пациентов с СД 2.

Рандомизированное, двойное слепое, с перекрестным дизайном, исследование по оценке эффекта лираглутида на фармакокинетику всасывания одновременно назначаемых пероральных препаратов у здоровых людей
MONIKA MALM-ERJEFÄLT, MARIANNE EKBLOM, LISE BRONSTED, JAN VOUIS, HANS LENNERNÄS and MILAN ZDRAVKOVIC.

Bagsvaerd, Denmark and Uppsala, Sweden.

Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1 для однократного введения, находящийся в стадии разработки для терапии СД 2. Препарат замедляет опорожнение желудка и потенциально может изменять всасывание одновременно принимаемых пероральных препаратов. В связи с этим изучался эффект лираглутида или плацебо на экспозицию четырех препаратов с различной растворимостью (Р) и проницаемостью (П). Оценивались (ППК) (площадь под кривой), C_{max} (максимальная концентрация) и t_{max} (время достижения максимальной концентрации). Однократные дозы 40 мг аторвастатина и 500 мг гризеофульвина (класс II препаратов по Биофармацевтической классификационной системе (BCS)); – высокая растворимость и низкая проницаемость, давались здоровым субъектам ($n=42$) в определенном порядке, разделенном периодом отмыкания в течение 9 дней. Отдельные субъекты ($n=28$) получали однократные дозы 20 мг лизиноприла (класс III препаратов) – низкая растворимость и высокая проницаемость и 1 мг дигоксина (класс IV препаратов – низкая растворимость и проницаемость). Время дозирования обеспечивало соответствие пиков всасывания ожидаемым C_{max} 1,8 мг лираглутида при устойчивом стабильном состоянии. Образцы крови брались до 60–72 ч. после дозирования и анализировались на наличие соответствующего препарата. В отношении ППК и C_{max} эквивалентность была показана с 90% ДИ соотношения лираглутид/плацебо в пределах [0,80; 1,25]. В период терапии лираглутидом, ППК

гризеофульвина и аторвастатина были эквивалентны таковым после терапии плацебо, в то время как ППК лизиноприла и дигоксина AUC_{0–72} снизились на 15 и 16%, соответственно. Более того, C_{max} для аторвастатина, лизиноприла и дигоксина снизились на 38, 27 и 31%, в то время, как C_{max} для гризеофульвина повысилась на 37%. Кроме того, терапия лираглутидом не влияла на t_{max} гризеофульвина, в то время, как t_{max} для аторвастатина, лизиноприла и дигоксина, было отсрочено на 1,25, 2,00 и 1,12 ч.

Заключение. Индуцированный лираглутидом сдвиг в кинетике всасывания пероральных препаратов по классификации BCS свидетельствует о наличии незначительного замедления опорожнения желудка. Однако этот эффект рассматривается как невыраженный и клинически не значимый. Также, аналогичный профиль абсорбции может ожидаться при приеме препаратов BCS классов II, III и IV.

Лираглутид подавляет индуцированную гипергликемией экспрессию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в сосудах эндотелиальных клетках

ANTHONY E. DEAR, HONG BIN LIU, LOTTE B. KNUDSEN and RICHARD W. SIMPSON. Melbourne, Australia and Malov, Denmark.

Гипергликемия при сахарном диабете 2 типа сопровождается дисфункцией эндотелиальных клеток (ДЭК), одним из наиболее ранних выявляемых патологических маркеров в патогенезе атеросклероза. Прогрессирующий атеросклероз является одной из основных причин заболеваемости и смертности при СД 2. Гипергликемия индуцирует экспрессию PAI-1, а повышенный уровень PAI-1 вносит свой вклад в ДЭК. Лираглутид – новый препарат для лечения СД, является аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) для однократного введения. Лираглутид улучшает гликемический контроль, снижает массу тела у пациентов с СД 2. Целью нашего исследования была оценка эффекта лираглутида *in vitro* на экспрессию PAI-1 в сосудах эндотелиальных клетках (ЕК) в условиях стимуляции глюкозой в C11-STH в сосудистой системе (ЭК) и идентификация молекулярных механизмов этого эффекта. Белок PAI-1 определялся в кондиционной среде с использованием наборов ELISA (Biopool). Для определения экспрессии мРНК PAI-1 в сосудистой системе ЭК C11-STH использовалась реверсивная транскриптаза. Реакция PCR в режиме реального времени использовалась для определения экспрессии Nur77 мРНК. Экспрессия мРНК и белка PAI-1 достоверно повысились в ответ на стимуляцию 10 мМ глюкозой в течение 48 ч ($n=3$, $p<0,05$). Стимуляция 10 мМ глюкозой в течение 24 ч предположительно индуцировала тенденцию к экспрессии протеина PAI-1. Более ранние временные точки не показали достоверного повышения экспрессии белка PAI-1. Добавление лираглутида (100 нМ) не влияло на базальную экспрессию белка PAI-1 в любом временном промежутке. Добавление лираглутида (100 нМ) достоверно подавляло индуцированную глюкозой (10 мМ) экспрессию мРНК и белка PAI-1 и через 48 ч ($n=3$, $p<0,05$). Уровень мРНК Nur77 достоверно повысился в ответ на стимуляцию 10 мМ глюкозы в течение 48 ч ($n=3$, $p<0,05$). Добавление лираглутида (100 нМ) не влияло на базальную экспрессию Nur77 через 48 ч. Добавление лираглутида (100 нМ) достоверно подавляло индуцированную глюкозой (10 мМ) экспрессию мРНК Nur77 через 48 ч ($n=3$, $p<0,05$).

Заключение. Данные наблюдения позволяют предположить, что лираглутид подавляет опосредованную глюкозой индукцию экспрессии мРНК и белка PAI-1, и этот эффект может быть частично опосредован модуляцией экспрессии Nur77 в сосудистой системе ЭК C11-STH. Эти результаты свидетельствуют о том, что лираглутид потенциально играет роль в подавлении глюкозо-опосредованной ДЭК при СД 2.