

## ОГЛЯДИ

### ЕФЕКТИВНІСТЬ АГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ-1 ЛІРАГЛУТИДУ В ЛІКУВАННІ ОЖИРІННЯ (огляд літератури)\*

Коваль С. М.<sup>1</sup>, Резнік Л. А.<sup>1</sup>, Мисниченко О. В.<sup>1</sup>, Литвинов В. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої  
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна  
[larisareznik@ukr.net](mailto:larisareznik@ukr.net)

Ожиріння — це надзвичайно поширене хронічне метаболічне захворювання, яке становить загрозу здоров'ю людини і одночасно є основним фактором ризику цілового ряду важких захворювань, перш за все цукрового діабету (ЦД) 2 типу та серцево-судинних захворювань [1–6]. Поширеність ожиріння у більшості країн світу досягає масштабів епідемії. Так, за оцінками ВООЗ станом на 2022 рік у Європейському регіоні 59% дорослого населення і майже кожна третя дитина мають надмірну масу тіла (НМТ) або ожиріння. Частка НМТ та ожиріння у структурі загальної смертності в країнах Європи становить 13%, що дорівнює 1,2 мільйонам смертей щорічно [1].

Ожиріння є багатofакторним захворюванням, у формуванні якого, крім дисбалансу між потребою та витратою енергії,

беруть участь різні нейрогуморальні механізми і фактори зовнішнього середовища [7–9]. Основою лікування ожиріння є модифікація способу життя та фармакотерапія [10, 11].

Серед медикаментозних засобів лікування ожиріння особливої уваги заслуговує агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1) ліраглутид, який схвалений для тривалого контролю маси тіла у пацієнтів з НМТ і ожирінням як фізіологічний регулятор апетиту та споживання енергії [12–14]. Показано, що глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) регулює апетит за допомогою центральних та периферичних механізмів. Вплив ГПП-1 на гіпоталамус викликає пригнічення почуття голоду і обмеження споживання їжі. Взаємодія ГПП-1 з рецепторами шлунково-кишкового

\* Роботу виконано в межах прикладної НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна) «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (№ держреєстрації 0120U000070).

Установою, яка фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують відповідальність за дані, які наведені в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 27.01.2023.

тракту сприяє затримці спорожнення шлунку та перистальтики кишечника. Синергетична дія цього гормону на рецептори головного мозку та шлунково-кишкового тракту обумовлює почуття ситості [15]. Подібно ГПП-1, ліраглутид регулює апетит за допомогою посилення почуття наповнення шлунку та насичення, одночасно послаблюючи почуття голоду і зменшуючи споживання їжі. Безпосередній вплив ліраглутиду на добову витрату енергії мінімальний, а загальний негативний енергетичний баланс, що спостерігається при терапії ліраглутидом, значною мірою є результатом зниження споживання енергії [16, 17].

Ефективність ліраглутиду в лікуванні ожиріння і асоційованих з ним метаболічних порушень і захворювань продемонстрована в багатьох крупних проспективних, в тому числі і добре рандомізованих клінічних дослідженнях.

#### **Результати досліджень ефективності ліраглутиду у хворих на ожиріння без ЦД 2 типу**

Дослідження Astrup A. et al. (2009) було присвячено вивченню впливу різних доз ліраглутиду на динаміку маси тіла (МТ) у осіб з ожирінням без ЦД 2 типу [18]. У дослідження увійшли особи у віці від 18 до 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 30 до 40 кг/м<sup>2</sup> та рівнем глюкози натще < 7 ммоль/л. Призначали ліраглутид у чотирьох різних дозах (1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг та 3,0 мг на добу) (90 пацієнтів) або плацебо (98 пацієнтів) у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій протягом 20 тижнів. Показано, що пацієнти групи ліраглутиду досягли значно більшого зниження МТ у порівнянні з пацієнтами групи плацебо ( $P = 0,003$  при застосуванні ліраглутиду в добовій дозі 1,2 мг і  $P < 0,0001$  при застосуванні ліраглутиду в добових дозах 1,8–3,0 мг). Середня втрата МТ при застосуванні ліраглутиду в добових дозах 1,2–3,0 мг дорівнювала, відповідно: 4,8 кг, 5,5 кг, 6,3 кг та 7,2 кг в порівнянні з 2,8 кг при застосуванні плацебо, що було на 2,1 кг (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,6–3,6) — 4,4 кг

(95% ДІ: 2,9–6,0) більше, ніж при застосуванні плацебо ( $P < 0,0001$ ).

Частка осіб, які втратили > 5% МТ при застосуванні ліраглутиду в добовій дозі 3,0 мг склала 76%, у групі плацебо — 30% ( $P < 0,0001$ ). При цьому, динаміка МТ не залежала від статі.

Аналіз складу тіла учасників дослідження, оцінений за допомогою рентгенівської абсорбціометрії та комп'ютерної аксіальної томографії, свідчив про те, що зниження МТ відбувалося переважно за рахунок жирової тканини.

При застосуванні ліраглутиду у дозах 1,2–3,0 мг на добу зниження МТ асоціювалось зі зниженням рівню артеріального тиску (АТ), а при застосуванні у дозах 1,8–3,0 мг — з достовірним зниженням частоти предіабету.

Для вивчення ефективності та безпечності більш тривалої терапії ліраглутидом дослідження було продовжено до двох років [19]. Через 56 тижнів лікування усі «реципієнти» ліраглутиду або плацебо були переведені на ліраглутид у добовій дозі 2,4 мг, а між 70 та 96 тижнями лікування доза ліраглутиду була збільшена до 3,0 мг на добу.

Через один рік після рандомізації у пацієнтів, які отримували ліраглутид в добовій дозі 3,0 мг, виявлено достовірно більше зниження МТ, ніж в групі плацебо, на 5,8 кг (95% ДІ: 3,7–8,0,  $P < 0,0001$ ). Серед пацієнтів, які отримували ліраглутид в добових дозах 2,4–3,0 мг протягом двох років, зниження МТ в порівнянні з рівнем МТ на початку дослідження склало 7,8 кг ( $P < 0,0001$ ) і було достовірно вище, ніж в групі плацебо ( $P < 0,001$ ).

Достовірно більша частина хворих, які отримували ліраглутид в добових дозах 1,8–3,0 мг, через один рік знизила МТ більше, ніж на 5% ( $P < 0,001$ ) і більше, ніж на 10% в порівнянні з хворими, які отримували плацебо ( $P = 0,04$ ). Через два роки дослідження 70% хворих, у яких ліраглутид застосовувався в добових дозах 2,4–3,0 мг, утримали зниження МТ більше, ніж на 5%, 43% хворих утримали зниження МТ більше, ніж на 10% і 25% хворих — більше, ніж на 15%. При цьому зниження МТ відбувалось, в першу чергу, за рахунок зни-

ження маси жирової тканини. Так, через два роки дослідження в групі хворих, які отримували ліраглутид в добових дозах 2,4–3,0 мг, достовірно більшою, ніж в групі плацебо, була частка хворих зі зниженням обводу талії (ОТ)  $\geq 5\%$  (52% і 29% відповідно,  $P < 0,001$ ) і зниженням ОТ  $> 10\%$  (26% і 16% відповідно,  $P = 0,04$ ).

Зниження МТ при застосування ліраглутиду у дозах 2,4–3,0 мг на добу протягом двох років супроводжується достовірним зниженням частоти предіабету (на 52%,  $P < 0,001$ ), МС (на 59%,  $P < 0,001$ ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ( $P < 0,05$ ).

Також терапія ліраглутидом в добових дозах 2,4–3,0 мг призводила до зниження рівнів систолічного АТ (САТ) через два роки лікування на 12,5 мм рт. ст. в порівнянні з його вихідним рівнем ( $P < 0,001$ ).

В цілому ж, результати і двадцяти тижневого, і дворічного досліджень продемонстрували високу ефективність, безпечність та задовільну переносимість ліраглутиду при лікуванні обстежених хворих на ожиріння. При цьому, треба відмітити виявлену позитивну динаміку метаболічних порушень (зниження частоти предіабету, МС та атерогенних ліпідів), а також і рівнів САТ під впливом тривалого (дворічного) застосування ліраглутиду у добових дозах 2,4–3,0 мг.

Клінічна ефективність та безпека ліраглутиду при застосуванні у якості засобу для зниження МТ на тлі корекції способу життя у хворих з НМТ та ожирінням дуже переконливо доведена у п'яти рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) фази III, чотири з яких увійшли до програми SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence) за участі 5358 пацієнтів. Модифікація способу життя у всіх дослідженнях передбачала діету з енергодефіцитом в 500 ккал на добу та фізичну активність (ФА) не менш, ніж 150 хвилин на тиждень.

**Результати дослідження SCALE:  
ефективність ліраглутиду  
при ожирінні та предіабеті**

У дослідженні «SCALE Obesity and Prediabetes» взяв участь 3731 пацієнт (78,5% жінок)

з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або з ІМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> у разі наявності дисліпідемії та/або артеріальної гіпертензії (АГ) [20]. Середній вік обстежених склав (45,1  $\pm$  12,0) роки, 61,2% з них мали предіабет. Учасникам призначався ліраглутид 3,0 мг на добу ( $n = 2487$ ) або плацебо ( $n = 1244$ ). Тривалість дослідження усього загалу учасників склала 56 тижнів.

Через 56 тижнів втрата МТ у пацієнтів з групи ліраглутиду становила в середньому (8,4  $\pm$  7,3) кг, а у пацієнтів з групи плацебо (2,8  $\pm$  6,5) кг ( $P < 0,001$ ). Достовірно більшим було і зниження показника МТ у відсотках від вихідного рівня в групі ліраглутиду, ніж в групі плацебо ((8,0  $\pm$  6,7)% і (2,6  $\pm$  5,7)%, відповідно (різниця 5,4% (95% ДІ: 5,8–5,0),  $P < 0,001$ ), а також зниження показника ІМТ: в групі ліраглутиду (3,0  $\pm$  2,6) кг/м<sup>2</sup>, в групі плацебо (1,0  $\pm$  2,3) кг/м<sup>2</sup> (різниця 2,0 кг/м<sup>2</sup> (95% ДІ: 2,2–1,9),  $P < 0,001$ ).

Загалом 63,2% пацієнтів в групі ліраглутиду втратили 5% і більше від вихідної МТ, достовірно більше ( $P < 0,001$ ), ніж в групі плацебо (27,1%). Також достовірно більше пацієнтів з групи ліраглутиду втратили 10% і більше від вихідної МТ в порівнянні з пацієнтами з групи плацебо (33,1% і 10,6% відповідно,  $P < 0,001$ ).

Втрата МТ в групі ліраглутиду, також, як і в наведеному вище дослідженні [19], в першу чергу відбувалась за рахунок зниження маси жирової тканини, про що свідчить виразне зниження ОТ у цих хворих, яке було достовірно вище, ніж в групі плацебо ((8,2  $\pm$  7,3) см і (3,9  $\pm$  6,6) см відповідно (4,2 см (95% ДІ: 4,7–3,7),  $P < 0,001$ ).

В даному дослідженні виявлено позитивний вплив ліраглутиду на показники вуглеводного і ліпідного обмінів та рівні АТ: зниження рівнів в крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) ( $P < 0,001$ ), глюкози ( $P < 0,001$ ) і інсуліну ( $P < 0,001$ ), загального холестерину (ЗХС) ( $P < 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $P = 0,002$ ), тригліцеридів (ТГ) ( $P < 0,001$ ), вільних жирних кислот ( $P = 0,01$ ) та підвищення рівню ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ( $P = 0,001$ ) у пацієнтів з групи ліраглутиду було достовірно більшим, ніж в групі плацебо.

Вказане дослідження було продовжено до трьох років [21]. Метою було вивчення

можливості зниження ризику розвитку ЦД 2 типу у хворих на ожиріння та/або НМТ з предіабетом за допомогою застосування ліраглутиду в добовій дозі 3,0 мг на тлі низькокалорійної дієти та підвищеної ФА.

Первинною кінцевою точкою був розвиток ЦД 2 типу через 160 тижнів спостереження. Включено 2254 пацієнти, з яких 1505 отримували ліраглутид і 749 плацебо. 1128 пацієнтів (50%) закінчило дослідження і було обстежено через 160 тижнів від його початку. 714 пацієнтів з групи ліраглутиду (47%) і 412 (55%) з групи плацебо не увійшли до заключного аналізу.

Результати дослідження показали достовірне зниження ризику розвитку ЦД 2 типу в групі ліраглутиду в порівнянні з групою плацебо. Так, час до розвитку ЦД 2 типу у хворих з групи ліраглутиду був у 2,7 разів більше, ніж у хворих з групи плацебо (95% ДІ: 1,9–3,9),  $P < 0,0001$ ), що відповідає коефіцієнту загрози 0,21 (95% ДІ: 0,13–0,34).

Зниження ризику розвитку ЦД 2 типу у хворих на ожиріння та/або НМТ з предіабетом, які отримували ліраглутид, в порівнянні з хворими, які отримували плацебо, через 160 тижнів спостереження відбувалось на тлі достовірно більшої втрати МТ в групі ліраглутиду (6,1% [SD 7,3], проти 1,9% [SD 6,3]; різниця 4,3% (95% ДІ: 4,9–3,7),  $P < 0,0001$ ).

Частота розвитку небажаних явищ в групі ліраглутиду і плацебо достовірно не відрізнялись ( $P > 0,05$ ).

Наведені вище дані вказують на достатньо високу ефективність застосування ліраглутиду, переш за все, в добовій дозі 3,0 мг, як для зниження МТ у хворих на НМТ та/або ожиріння в поєднанні з предіабетом та МС, так і для зниження ризику розвитку ЦД 2 типу. Крім того, отримані дані доводять можливість суттєвого покращення за допомогою ліраглутиду порушень вуглеводного і ліпідного обмінів та зниження виразності асоційованої з ожирінням АГ.

**Результати дослідження SCALE:  
ефективність ліраглутиду  
при ЦД 2 типу**

З метою вивчення ефективності і безпечності застосування ліраглутиду в по-

рівнянні з плацебо для зниження МТ у дорослих пацієнтів з НМТ або ожирінням та з ЦД 2 типу було проведено подвійне-сліпе, плацебо-контрольоване дослідження «The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial» [22].

До дослідження увійшли 846 пацієнтів старше 18 років з ЦД 2 типу та з НМТ або з ожирінням ( $IMT \geq 27,0 \text{ кг/м}^2$ ) і з рівнем HbA<sub>1c</sub> від 7,0% до 10,0%, які або не отримували антидіабетичну терапію, або приймали від 1 до 3 пероральних антидіабетичних засобів (метформін, тiazолідиндіон, препарати сульфонілсечовини).

Ліраглутид отримували 423 пацієнти в добовій дозі 3,0 мг і 211 пацієнтів в добовій дозі 1,8 мг, плацебо — 212 пацієнтів. Препарати вводили один раз на день підшкірно на тлі дієти з енергодефіцитом в 500 ккал на добу та ФА  $\geq 150$  хвилин на тиждень.

Встановлено, що при лікуванні ліраглутидом в обох дозах у обстежених хворих через 56 тижнів виявлено достовірно більше зниження МТ в порівнянні з плацебо. Так, ліраглутид в дозі 3,0 мг знизив МТ на 6,0% (6,4 кг), в дозі 1,8 мг — на 4,7% (5,0 кг), в той час як застосування плацебо на тлі вказаної вище дієти і ФА призвело до зниження МТ тільки на 2,0% (2,2 кг) (різниця у зниженні МТ між групами ліраглутиду 3,0 мг і плацебо склала 4,00% (95% ДІ: 5,10–2,90),  $P < 0,001$ ; між групами ліраглутиду 1,8 мг і плацебо — 2,71% (95% ДІ: 4,00–1,42),  $P < 0,001$ ).

Кількість хворих, у яких після застосування ліраглутиду в будь-якій дозі МТ знизилась на 5% і вище та на 10% і вище, була достовірно більшою в порівнянні з кількістю аналогічних хворих, які отримували плацебо. Так, зниження МТ на 5% і вище при застосуванні ліраглутиду в дозі 3,0 мг спостерігалось у 54,3%, при застосуванні ліраглутиду в дозі 1,8 мг — 40,4%, при застосуванні плацебо — 21,4% (різниця між групами ліраглутиду 3,0 мг і плацебо — 32,9% (95% ДІ: 24,6–41,2),  $P < 0,001$ ; між групами ліраглутиду 1,8 мг і плацебо — 19,0% (95% ДІ: 9,1–28,8);  $P < 0,001$ ). Зниження МТ на 10% і вище при застосуванні ліраглутиду в дозі 3,0 мг виявлено у 25,2% хворих,

при застосуванні ліраглутиду в дозі 1,8 мг — у 15,9%, при застосуванні плацебо — 6,7% (різниця між групами ліраглутиду 3,0 мг і плацебо — 18,5% (95% ДІ: 12,7–24,4),  $P < 0,001$ ; між групами ліраглутиду 1,8 мг і плацебо — 9,3% (95% ДІ: 2,7–15,8),  $P = 0,006$ ).

Важливо відмітити, що застосування ліраглутиду у хворих на ЦД 2 типу з НМТ або ожирінням призводило до зниження МТ, передусім, завдяки зменшенню жирової маси тіла, що віддзеркалено у зниженні ОТ обстежених хворих відносно групи плацебо ( $P < 0,001$ ).

Було виявлено, що ліраглутид у добовій дозі 3,0 мг достовірно знижував відносно плацебо рівні в крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) ( $P < 0,001$ ), глюкози натще ( $P < 0,001$ ) та через дві години після стандартного навантаження глюкозою ( $P < 0,001$ ), глюкагону ( $P < 0,001$ ), проінсуліну ( $P < 0,001$ ), відношення проінсулін/інсулін ( $P < 0,001$ ), показник інсулінорезистентності (IP) ( $P < 0,05$ ), рівні в крові ЗХС ( $P = 0,01$ ), ТГ ( $P < 0,001$ ) та підвищував рівень ХС ЛПВЩ ( $P = 0,03$ ) і знижував САТ ( $P = 0,01$ ).

А ліраглутид у добовій дозі 1,8 мг відносно плацебо достовірно знижував рівні в крові HbA1c ( $P < 0,001$ ), глюкози натще ( $P < 0,001$ ) і через дві години після стандартного навантаження глюкозою ( $P = 0,009$ ), глюкагону ( $P < 0,001$ ), проінсуліну ( $P < 0,001$ ), відношення проінсулін/інсулін ( $P < 0,001$ ), IP ( $P < 0,05$ ) та САТ ( $P = 0,02$ ).

Крім того, ліраглутид в обох дозах достовірно знижував рівні в крові маркера запалення — високочутливого С-реактивного білка ( $P < 0,001$ ), а ліраглутид в дозі 3,0 мг на добу знижував ще і рівень в крові протромбогенного фактору — інгібітору активатора плазміногену-1 ( $P < 0,001$ ).

Таким чином, ліраглутид і у хворих на ЦД 2 типу з НМТ/ожирінням не тільки суттєво знижує МТ, а й сприяє позитивним змінам вуглеводного і ліпідного обміну, зниженню АТ, активності субклінічного запалення та протромбогенної активності крові, що, в цілому, призводить до зниження кардіо-метаболического ризику хворих.

### **Результати дослідження SCALE: ефективність ліраглутиду у підтримці зниження МТ при ожирінні та НМТ**

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні «SCALE Maintenance randomized study» оцінювали ефективність ліраглутиду у підтримці зниження МТ, яке було досягнуте за допомогою низькокалорійної дієти та фізичних навантажень [23]. У дослідження було включено та рандомізовано осіб ( $n = 422$ ) старше 18 років з  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або з  $IMT \geq 27$  кг/м<sup>2</sup> та наявністю дисліпідемії та/або АГ, які втратили  $\geq 5\%$  МТ за період між скринінгом та рандомізацією (від 4 до 12 тижнів) за допомогою дієти з дефіцитом енергії 500 ккал на добу та фізичних вправ  $> 150$  хвилин на тиждень. Учасникам призначали ліраглутид в дозі 3,0 мг на добу ( $n = 212$ ) або плацебо ( $n = 210$ ) протягом 56 тижнів.

За період між скринінгом та рандомізацією учасники дослідження втратили у середньому 6,0% [SD 0,9] МТ. З моменту рандомізації до закінчення лікування МТ досліджених знизилась додатково на 6,2% [SD 7,3] у групі ліраглутиду та на 0,2% [SD 7,0] у групі плацебо (різниця 6,1% (95% ДІ: 7,5–4,6),  $P < 0,0001$ ). У достовірно більшої частини хворих, які отримували ліраглутид (81,4%), спостерігалось збереження досягнутої втрати МТ ( $\geq 5\%$ ) у порівнянні з групою плацебо (лише у 48,9% хворих) (відношення шансів: 4,8% (3,0–7,7),  $P < 0,0001$ ). Частка хворих, яка втратила  $\geq 5\%$  МТ з моменту рандомізації, також була достовірно вищою в групі ліраглутиду (50,5%), ніж у групі плацебо (21,8%, відношення шансів: 3,9% (2,4–6,1),  $P < 0,0001$ ).

Цікаво відмітити, що у разі застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг на тлі помірної або високоінтенсивної ФА відбувається більш виразне зниження МТ, зменшення об'єму жирової тканини та покращення глікемічного контролю у обстежених пацієнтів з ожирінням без ЦД 2 типу [24].

**Результати досліджень  
у хворих з асоційованими  
з ожирінням захворюваннями**

**Результати дослідження SCALE:  
ефективність ліраглутиду  
при ожирінні в поєднанні  
з синдромом обструктивного  
апноє сну (СОАС)**

У дослідженні брали участь пацієнти з ожирінням без ЦД 2 типу, які страждали на помірну або важку форму СОАС та відмовлялись від «СІПАП — терапії» [25]. Учасники протягом 32 тижнів отримували ліраглутид у дозі 3,0 мг на добу (n = 180) або плацебо (n = 179). Через 32 тижня лікування в групі ліраглутиду у порівнянні з групою плацебо відмічено достовірно більше зниження МТ (P < 0,0001), рівнів HbA1c (P < 0,001), САТ (P < 0,001) та індексу апноє/гіпопноє (P = 0,0150).

**Результати дослідження  
ефективності ліраглутиду у жінок  
з ожирінням в поєднанні  
з синдромом полікістозних  
яєчників**

Показано, що у жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників ліраглутид призводить до більш значного зменшення ІМТ, ОТ, зниження рівнів вільного тестостерону, зростання рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, зменшення об'єму яєчників у порівнянні з метформіном, а також асоціюється з поліпшенням циклічності менструальних циклів порівняно з плацебо [26].

**Результати дослідження  
ефективності ліраглутиду  
у чоловіків з ожирінням  
та зниженою фертильністю**

У дослідженні S-LITE показана роль ліраглутиду у покращенні показників фертильності у чоловіків з ожирінням [27]. Після короткочасної (8 тижнів) низькокалорійної (800 ккал/добу) дієти МТ чоловіків з ожирінням знизилась на 16,5 кг (95% ДІ: 15,2–17,8, P < 0,01), що супроводжувалось збільшенням концентрації сперматозоїдів у 1,49 рази (95% ДІ: 1,18–1,88, P < 0,01) та

їх кількості у 1,41 рази (95% ДІ: 1,07–1,87, P < 0,01).

Вказані позитивні зміни у чоловіків, які підтримували адекватну ФА і продовжували застосування ліраглутиду у добовій дозі 3,0 мг, зберігались протягом 52 тижнів. Тобто, ліраглутид може бути рекомендований і для корекції зниженої фертильності у чоловіків з ожирінням при її тривалому застосуванні.

**Результати вивчення  
ефективності ліраглутиду  
для лікування ожиріння  
у порівнянні з іншими засобами**

У мета-аналізі Singh A.K. (2020 р.) проведена порівняльна оцінка ефективності представників різних класів препаратів, які використовуються для зниження МТ у хворих на ожиріння. Так, при застосуванні орлістату (n = 10435) МТ досліджених знизилась на 3,07 кг (95% ДІ: 3,76–2,37), при застосуванні комбінації фентерміну та топірамату (n = 2985) — на 9,77 кг (95% ДІ: 11,73–7,81), лоркасеріну (n = 16856) — на 3,08 кг (95% ДІ: 3,49–2,66), комбінації налтрексону та бупропіону (n = 3239) — на 4,39 кг (95% ДІ: 5,05–3,72) і ліраглутиду (n = 4978) — на 5,25 кг (95% ДІ: 6,17–4,32) у порівнянні з плацебо (для всіх показників P < 0,0001).

Результати даного мета-аналізу свідчать про більшу ефективність ліраглутиду в порівнянні з лоркасеріном, орлістатом та комбінацією налтрексон/бупропіон і дещо нижчу ефективність в порівнянні з комбінацією фентермін/топірамат. Однак на відміну від перелічених препаратів, які рекомендовані і використовуються для лікування ожиріння, ліраглутид призводить до найбільш виразного зниження кардіо-метаболічних порушень у даній категорії хворих. В цьому плані дуже важливими є результати крупного дослідження LEADER, в якому ліраглутид у дозі 1,8 мг продемонстрував значне зниження серцево-судинних подій, включно зі зниженням серцево-судинної смертності у пацієнтів з ЦД 2 типу та високим ризиком серцево-судинних захворювань [14]. З урахуванням суттєвого позитивного впливу ліраглутиду

на кардіометаболічний профіль пацієнтів, перш за все, на рівень АТ та показники вуглеводного обміну, саме ліраглутиду рекомендовано віддавати перевагу при лікуванні ожиріння у хворих на ЦД 2 типу.

### **Вивчення безпеки та переносимості ліраглутиду.**

Лікування ліраглутидом зазвичай добре переноситься. Найчастішим швидкоми-нущим та дозозалежним побічним ефектом є нудота, частота якої за даними цілого ряду досліджень співставна з плацебо [14, 19, 20, 22]. Інші шлунково-кишкові скарги (запор, блювання та діарея) зустрічаються значно рідше. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту не загрожу-ють здоров'ю, але близько у 13% хворих стають причиною відмови від лікування. Зменшити частоту та виразність цих неба-жаних побічних явищ можливо шляхом по-ступового титрування дози [14, 19, 20].

Таким чином, наведені дані свідчать про високу ефективність та безпеку ліра-глутиду при лікуванні хворих з НМТ та

ожирінням, в тому числі, в поєднанні з ЦД 2 типу. На теперішній час доведено, що за-стосування ліраглутиду призводить не тіль-ки до виразного зниження МТ, а й до сутте-вого покращення метаболічних параметрів (показники вуглеводного і ліпідного обмі-нів), гальмування продіабетогенних, про-атерогенних та прогіпертензивних змін, зниження маркерів запалення, покращен-ня функції нирок та показників гемостазу, що в цілому сприяє зниженню кардіо-мета-болічного ризику у хворих з НМТ і ожирін-ням, як з ЦД 2 типу, так і без даного захво-рювання.

Крім того, застосування ліраглутиду є перспективним для лікування таких асо-ційованих з ожирінням захворювань, як синдром обструктивного апное сну, синд-ром полікістозних яєчників у жінок та чо-ловіче безпліддя.

Важливою перевагою ліраглутиду над ін-шими медикаментозними препаратами, які застосовуються для лікування ожиріння, є добра переносимість і безпечність даного препарату при тривалому застосуванні.

## **ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)**

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1997.
- Koval SM, Reznik LA, Miloslavsky DK, et al. *Problems of Endocrine Pathology* 2020;74(4): 66-70. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.08>
- Koval SM, Reznik LA, Starchenko TG, et al. *Problems of Endocrine Pathology* 2021;77(3): 47-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.06>
- Koval SM, Mynichenko OV, Penkova MY. *Problems of Endocrine Pathology* 2020;74(4): 60-65. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.07>
- Fadjejenko GD, Nikiforova JaV. *Ukrain's'kyj terapevtychnyj zhurnal* 2019;(1): 7-13. <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-7>
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al; Reviewers of the AACE/ACE. *Endocr Pract* 2016;22(suppl 3): 1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- Biddle S, García Bengoechea E, Pedisic Z, et al. *Curr Obes Rep* 2017;6(2): 134-147. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0256-9>
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. *CMAJ* 2020; 192(31): E875-E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
- Mechanick JI, Hurlley DL, Garvey WT. *Endocr Pract* 2017; 23(3): 372-378. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
- Heymfield SB, Wadden TA. *N Engl J Med* 2017;376(3): 254-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Fruhbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. *Obes Facts* 2019;12(2): 131-136. <https://doi.org/10.1159/000497124>
- Singh AK, Singh R. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13: 53-64. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1698291>
- Fitch A, Ingersoll AB. *Postgrad Med* 2021;133(3): 310-319. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1845534>
- Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. *Clin Pharmacol* 2021;13: 53-60. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S276085>
- Shah M, Vella A. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15(3): 181-187. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9289-5>
- van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, et al. *J Endocrinol* 2014;221(1): T1-16. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0414>
- Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. *Obes Sci Pract* 2017; 3(1): 3-14. <https://doi.org/10.1002/osp4.84>
- Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1)
- Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6): 843-854. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. *N Engl J Med* 2015;373(1): 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>

21. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. *Lancet* 2017;389(10077): 1399-1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
22. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. *JAMA* 2015; 314(7): 687–699. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
23. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(11): 1443-1451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>
24. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. *N Engl J Med* 2021;384(18): 1719-1730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198>
25. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(8): 1310-1319. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52>
26. Goncharova OA, Arkhypkina TL, Liubymova LP. *Problems of Endocrine Pathology* 2022;79(2): 105-111. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.15>
27. Andersen E, Juhl CR, Kjoller ET, et al. *Hum Reprod* 2022;37(7): 1414-1422. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac096>

## ЕФЕКТИВНІСТЬ АГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ-1 ЛІРАГЛУТИДУ В ЛІКУВАННІ ОЖИРІННЯ (огляд літератури)

Коваль С. М.<sup>1</sup>, Резнік Л. А.<sup>1</sup>, Мисниченко О. В.<sup>1</sup>, Литвинов В. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна  
larisareznik@ukr.net

Ожиріння — це надзвичайно поширене хронічне метаболічне захворювання, яке становить загрозу здоров'ю людини. Основними напрямками лікування ожиріння є корекція способу життя, в першу чергу, модифікація дієти і підвищення рівня фізичної активності, та фармакотерапія. Серед існуючих фармакологічних препаратів, які використовуються для лікування ожиріння, особливий інтерес викликають агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 і, в першу чергу, ліраглутид.

У даному огляді наведені результати цілого ряду досліджень, які присвячено вивченню ефективності та безпеки ліраглутиду при лікуванні надлишкової маси тіла та ожиріння, в тому числі, і у хворих на цукровий діабет 2 типу. Данні літератури свідчать про те, що застосування ліраглутиду викликає стійке зниження маси тіла у більшості пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням, призводить до суттєвого покращення вуглеводного і ліпідного обмінів, а також до зниження виразності асоційованої з ожирінням артеріальної гіпертензії.

Важливим показанням для застосування ліраглутиду є не тільки ожиріння, а й сам цукровий діабет 2 типу, який перебігає на тлі надлишкової маси тіла або ожиріння. Результатом лікування ліраглутидом хворих з ожирінням без цукрового діабету 2 типу є зниження ризику розвитку останнього, а у хворих з ожирінням, незалежно від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу, гальмування прогресування атеросклерозу, гіпертензії та зниження серцево-судинного ризику. Крім того, застосування ліраглутиду є перспективним напрямком лікування таких асоційованих з ожирінням захворювань, як синдром обструктивного апное сну, синдром полікістозних яєчників у жінок та чоловіче безпліддя.

Ліраглутид проявляє співставну ефективність щодо здатності знижувати масу тіла у хворих з ожирінням порівняно з іншими препаратами аналогічної спрямованості, однак призводить до найбільш виразного зниження кардіо-метаболічних порушень у даній категорії хворих.

Ключові слова: ожиріння, надлишкова маса тіла, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, ліраглутид, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія.

**EFFECTIVENESS OF THE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1  
RECEPTOR AGONIST LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY  
(literature review)**

S. M. Koval<sup>1</sup>, L. A. Rieznik<sup>1</sup>, O. V. Mysnychenko<sup>1</sup>, V. S. Lytvynov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine;*

<sup>2</sup> *V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
larisareznik@ukr.net*

Obesity is an extremely common chronic disease. The main directions in the treatment of obesity are: life-style modification and pharmacotherapy. Among the existing pharmacological drugs that are used to treat obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, primarily liraglutide, are of particular interest.

This review presents the results of a number of studies that are devoted to the study of the efficacy and safety of liraglutide in the treatment of overweight and obesity, including patients with type 2 diabetes mellitus. Literature data indicate that the use of liraglutide causes a persistent decrease in body weight in most patients with overweight and obesity, leads to a significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism, as well as to a decrease in the severity of obesity-associated arterial hypertension.

An important indication for the use of liraglutide is not only obesity, but also type 2 diabetes mellitus, which occurs against the background of overweight. The result of treatment with liraglutide in obese patients without type 2 diabetes mellitus is a reduction the risk of developing the latter, and, in obese patients, regardless of the presence or absence of diabetes, inhibition of the progression of atherosclerosis, hypertension and a decrease in cardiovascular risk. In addition, the use of liraglutide is a promising treatment for obesity-associated diseases such as obstructive sleep apnea syndrome, polycystic ovary syndrome in women, and male infertility.

Liraglutide shows comparable effectiveness in the ability to reduce body weight in obese patients compared to other drugs of a similar nature, but, at the same time, leads to the most pronounced decrease in cardio-metabolic disorders in this category of patients.

Key words: obesity, overweight, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension.