УДК 616.379-008:616.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799>

Кушнар'ова Н.М. , Зінич О.В. , Корпачев В.В. , Ковальчук А.В. , Прибила О.В.,
Шишкань-Шишова К.О.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, м. Київ, Україна

Зниження ефективності агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1: у чому причина?

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(8):638-646. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799

Резюме. Огляд присвячено препаратам групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, в основі дії яких лежить інкретиновий ефект. Крім інсулінотропної і глюкагоностатичної дії агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 сприяють покращанню глікемічного контролю, зниженню маси тіла, а також полегшують серцево-судинні наслідки у хворих на цукровий діабет. Представники даної групи поділяються на препарати короткої і тривалої дії, що визначається їх фармакокінетичними властивостями. Дослідження показали, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, які вводяться один раз на тиждень, демонструють кращий глікемічний контроль при аналогічному або меншому ризику розвитку гіпоглікемії і небажаних ефектів щодо шлунково-кишкового тракту, ніж їх аналоги короткої дії. Однак при тривалому використанні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 подовженої дії спостерігається скорочення цукрознижувального ефекту, пов'язане зі зменшенням гальмування кишкової моторики, обумовленим явищем тахіфілаксії (десенситизації) рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 у результаті вагусної нервової активації. Розглянуто перспективні способи подолання даного недоліку, такі як розробка модифікованих і комбінованих співагоністів рецепторів дипептидилпептидази-1, а також пероральних форм агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1. Крім того, описано можливі механізми впливу на ефективність агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 з огляду на вироблення антитіл до різних препаратів даної групи, а також взаємозв'язок ефектів інкретиноміметиків зі станом кишкової мікробіоти. Отже, група інкретинових препаратів має широкі перспективи застосування в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з можливістю корекції як базальної, так і прандіальної глікемії, при цьому активно створюються нові ефективні й безпечні форми препаратів даної групи.

Ключові слова: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду; тахіфілаксія; модифіковані аналоги; антитіла до агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; кишкова мікробіота; огляд

Терапевтичні підходи, засновані на дії інкретинового гормону глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), сьогодні широко використовуються в лікуванні цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Хоча цукрознижувальний ефект ГПП-1 у першу чергу зумовлений глюкозозалежним збільшенням секреції інсуліну й пригніченням вивільнення глюкагону, ключовим механізмом, що забезпечує нормалізацію постпрандіальної глікемії під впливом ГПП-1, є виражене уповільнення спорожнення шлунка, що призводить до затримки надходження глюкози в кровотік [1–4].

Перший агоніст рецептора ГПП-1 (арГПП-1), ексенатид, був схвалений для лікування ЦД2 у 2005 році. Далі були отримані ефективні препарати, які подолали проблему, пов'язану з коротким періодом напіввиведення, що потребувала невеликих інтервалів між ін'єкціями (для ексенатиду — двічі на день). У даний час арГПП-1 вводять двічі на день (ексенатид), один раз на день (ліксисенатид і ліраглутид) або один раз на тиждень (ексенатид, дулаглутид, альбіглутид і семаглутид). Крім того, вже понад 2 роки успішно застосовується пероральний препарат семаглутид для

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кушнар'ова Наталія Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, факс: (044) 430-10-36; natalijakush@gmail.com; тел.: +38 (067) 209 97 27

For correspondence: Nataliia Kushnarova, MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism» NAMS of Ukraine, Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; fax: (044) 430-10-36; e-mail: natalijakush@gmail.com; phone +38 (067) 209 97 27

Full list of authors information is available at the end of the article.

щоденного прийому, який продемонстрував клінічну ефективність, близьку до препарату для підшкірного введення один раз на тиждень.

Усі арГПП-1 мають спільні механізми дії, що включають три основних ефекти: глюкозозалежний інсулінотропний, глюкагоностатичний та уповільнення евакуації зі шлунка, що зменшує варіабельність показників глікемії після їжі. Крім того, арГПП-1 впливають на рецептори, розташовані в головному мозку, сприяючи зниженню апетиту, зменшенню споживання калорій і зниженню маси тіла [6]. Агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (ексенатид, ліксисенатид) найбільш ефективні відносно зниження рівня глюкози в плазмі крові в нічний час і натще, але впливають на спорожнення шлунка під час тривалого лікування. АрГПП-1 тривалої дії (ліраглутид, ексенатид, дулаглутид, альбіглутид і семаглутид) справляють сильніший вплив на рівень глюкози в плазмі крові протягом ночі й натще як на тлі застосування пероральних глюкозознижуючих засобів, так і в поєднанні з базальним прийомом інсуліну.

Низкою досліджень доведено, що арГПП-1 можуть ефективно запобігати серцево-судинним подіям, таким як гострий інфаркт міокарда або інсульт, а також знижувати пов'язану з цим смертність. Тому особливо рекомендовано призначення арГПП-1 пацієнтам з уже існуючим атеросклеротичним судинним захворюванням (наприклад, із серцево-судинними подіями в анамнезі). АрГПП-1, такі як ліраглутид, дулаглутид, також можуть допомогти запобігти нирковим ускладненням при ЦД2. Іншим активним напрямком досліджень є застосування фармакогеномних підходів для визначення підгруп у популяції пацієнтів з ЦД2, яким особливо показане лікування арГПП-1, а також характеристика груп, які не відповідають на лікування арГПП-1 [4].

Стійкий агонізм до рецепторів ГПП-1 при використанні препаратів тривалої дії не призводить до помітної десенсибілізації цих рецепторів щодо глюкорегуляторних або аноректичних реакцій, у той же час швидко розвивається тахіфілаксія (десенситизація) щодо уповільнення спорожнення шлунка, що призводить до зменшення цукрознижувальних ефектів препарату [7].

Як було вже зазначено, агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (такі як ексенатид і ліксисенатид) характеризуються короткими піками концентрації діючої речовини в плазмі після кожної ін'єкції, що чергуються з періодами близьких до нульових концентрацій. Отже, профіль часу — дії розрізняється між двома фазами (які тривають кілька годин): протягом одного періоду пацієнти перебувають під дією ефективних концентрацій циркулюючого препарату, а після цього настає період «відпочинку», упродовж якого рецептори ГПП-1 не активуються. На противагу цьому арГПП-1 тривалої дії після досягнення рівноважного стану характеризуються стабільно підвищеними концентраціями лікарського засобу в діапазоні, що викликає значну стимуляцію рецептора ГПП-1, з невеликими коливаннями між ін'єкціями (наприклад, 24 години для ліраглутиду або тиждень для семаглутиду). Тому визначення часу дії препарату базується не лише на частоті ін'єкцій, але

й на фармакокінетиці. Так, ліксисенатид для застосування один раз на добу є препаратом короткої дії, тоді як ліраглутид для застосування один раз на добу являє собою засіб тривалої дії.

Явищем тахіфілаксії пояснюється інша важлива особливість застосування різних арГПП-1: у той час як періодична стимуляція рецепторів ГПП-1 пов'язана в основному з впливом на моторику шлунка, який зберігається протягом тривалого часу, безперервна стимуляція призводить до десенсибілізації (тахіфілаксії), яка, імовірно, починається вже протягом 4–24 год і досягає свого повного прояву через кілька тижнів або місяців [8]. Оскільки швидкість спорожнення шлунка тісно пов'язана з абсорбцією харчових вуглеводів, подовжене спорожнення шлунка означає уповільнення швидкості зростання рівня глікемії після їжі. Даний ефект частково нівелюється внаслідок тахіфілаксії інкретинових рецепторів. При цьому вплив на спорожнення шлунка стосується лише прийому їжі, перед яким вводили арГПП-1 короткої дії (один раз на день для ліксисенатиду або двічі на день для ексенатиду), з незначними ефектами на інші прийоми їжі. АрГПП-1 тривалої дії також знижують рівень глюкози після прийому їжі, в основному за рахунок стимуляції секреції інсуліну й пригнічення секреції глюкагону [9].

У метааналізі, у якому порівнювали ефекти арГПП-1 короткої і тривалої дії на фоні базального інсуліну, не відзначено істотної різниці між підвищенням постпрандіального рівня глюкози для двох типів препаратів [10]. Для кожної зі змінних результати були значно кращими для засобів тривалої дії (ліраглутид, щоденний ексенатид, дулаглутид і семаглутид — за даними шести досліджень) порівняно з короткодійними препаратами (ексенатид і ліксисенатид — за даними восьми досліджень).

Питання про те, за яких умов зниження коливань глікемії після їжі за рахунок тривалого уповільнення спорожнення шлунка може забезпечити перевагу препаратів арГПП-1 короткої або тривалої дії, все ще потребує дослідження [17].

Тахіфілаксія при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1

Як відомо, тахіфілаксія — це послаблення фармакологічної відповіді, до якого може призвести тривалий або повторний вплив препарату. Тахіфілаксія може бути наслідком зниження чутливості рецепторів у відповідь на постійну стимуляцію лікарським агоністом, що призводить до зниження фармакологічної відповіді. До механізмів тахіфілаксії належать, наприклад, обмеження передачі сигналів на основі циклічного аденозинмонофосфату (АМФ), порушення системи вторинних месенджерів, зменшення доступності рецепторів на клітинній мембрані, зміна пострецепторних процесів передачі сигналу. Добре відомо, що розвиток тахіфілаксії змінює дію нітратів, місцевих анестетиків, опіоїдів або катехоламінів під час постійного фармакологічного впливу [11]. На відміну від толерантності тахіфілаксія, як окремий випадок десенсибілізації, не залежить від дози (введення більшої дози

препарату не відновлює максимальний ефект), проте швидко минає після відносно короткого періоду відміни препарату. Зазвичай вважається, що більша тривалість дії, яка охоплює всі 24 години доби, може забезпечити кращий глікемічний контроль, проте постійна активація рецептора ГПП-1 може призводити також до зменшення чутливості рецепторів до інкретину, що може знижувати ефективність арГПП-1 [11].

Раніше було виявлено, що після внутрішньовенного введення ГПП-1 протягом семи днів пацієнтам із ЦД2 постпрандіальна концентрація глюкози знижувалась лише після першого споживання їжі, тоді як після наступних прийомів гіпоглікемічний ефект не спостерігався [12]. Відзначимо, що в цьому дослідженні не проводилися вимірювання спорожнення шлунка під час повторюваних прийомів їжі при хронічному введенні ГПП-1.

У дослідженнях на тваринах ефект тахіфілаксії щодо швидкості випорожнення шлунка був продемонстрований у тесті з абсорбцією парацетамолу при впливі ліраглутиду (200 мг/кг) і ексенатиду (3 і 10 мг/кг). Після гострого тесту щурам вводили аналоги ГПП-1 двічі на день протягом 14 днів, протягом яких контролювали споживання їжі і масу тіла [13]. Показано, що як ліраглутид, так і ексенатид знижували швидкість спорожнення шлунка, однак ефект був помітно менший після 14 днів введення ліраглутиду на відміну від введення ексенатиду. Обидві сполуки справляли однаковий вплив на масу тіла. Докази також свідчать, що рецептори ГПП-1 у гепатопортальній ділянці й на аферентних парасимпатичних нервових закінченнях у слизовій оболонці кишечника можуть генерувати сигнали до центральної нервової системи, що впливають на секрецію і метаболізм інсуліну [14, 15].

Відносний внесок сигналів з різних ділянок, які трансдукують аноректичні ефекти арГПП-1 у периферичній або центральній нервовій системі, точно невідомий; кандидати включають блукаючий нерв, нодозні ганглії, ядра гіпоталамуса й стовбур мозку. ГПП-1, який походить з мозку, синтезується в підгрупі нейронів у nucleus tractus solitarius (NTS). Останні проєктуються на ділянки, що експресують рецептори ГПП-1 у задньому мозку й гіпоталамусі, включно з паравентрикулярним ядром (PVN), дорсальним медіальним ядром гіпоталамуса й дугоподібним ядром (ARC). Невелика кількість ГПП-1 може також синтезуватися в самому гіпоталамусі, а ГПП-1 кишкового походження може зв'язуватися з мозком, отримуючи доступ до рецепторів ГПП-1 всередині волокон, що іннервують ворітну вену або нодозний ганглії черевного блукаючого нерва [16].

У дослідженні, проведеному за участі дев'яти здорових добровольців, вивчали моторику шлунка й вплив на постпрандіальний глікемічний контроль при внутрішньовенному введенні ГПП-1 (0,8 пмоль/кг/хв) або плацебо протягом 8,5 год. Амінокисотно-вуглеводну тестову суміш вводили назогастральну у 2 прийоми з інтервалом у 4 години. Показано, що за час інфузії ГПП-1 концентрація глюкози в крові знижувалась після першого прийому їжі, але підвищувались після дру-

гого прийому ($p < 0,05$). Зниження постпрандіальних рівнів інсуліну й С-пептиду, а також рівня глюкагону було більшим після першого прийому їжі. ГПП-1 значно уповільнював спорожнення шлунка після першого прийому їжі порівняно з другим прийомом їжі, що супроводжувалося зниженням рівнів панкреатичного поліпептиду (маркера вагусної активації) після першого, але не після другого прийому їжі. Результати дозволили зробити висновок, що індукована ГПП-1 затримка випорожнення шлунка відзначається тенденцією до швидкої тахіфілаксії на рівні вагусної нервової активації. Як наслідок, постпрандіальний контроль глюкози за допомогою ГПП-1 послаблювався після його хронічного введення [17, 20].

Перспективні медичні підходи до впливу на рецептор ГПП-1 як терапевтичну мішень

Недавні досягнення дозволили з'ясувати структуру рецептора ГПП-1, його мембранну топологію і більш детально зрозуміти, як структурно різні ліганди взаємодіють з різними позаклітинними ділянками рецептора; описані взаємодії «рецептор — G-білок», критичні для передачі сигналу. На основі цих даних проводиться пошук нових пептидних і низькомолекулярних арГПП-1, включно з повними або зміненими агоністами й алостеричними модуляторами [18–20]. Розробку більш ефективних і селективних пептидних і низькомолекулярних агоністів арГПП-1 і алостеричних модуляторів називають святом Граалем терапевтичних засобів на основі ефекту інкретинів, що, імовірно, буде досяжним при більш глибокому розумінні структури рецептора ГПП-1.

Серед стратегій пролонгування періоду напівжиття агоністів рецепторів ГПП-1 *in vivo* застосовуються: амінокислотні заміни в молекулі нативного ГПП-1, що підвищують його стійкість до дії дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (ексенатид, ліксисенатид); хімічні добавки (такі як цинк), що гальмують абсорбцію з підшкірної клітковини (таспоглутид); ковалентне зв'язування з великими молекулами, такими як альбумін або IgG, що уповільнює ниркову елімінацію (альбіглутид, дулаглутид); прикріплення залишку жирної кислоти, яке сприяє нековалентному зв'язуванню з альбуміном (ліраглутид). Зв'язування з мікросферами з біодеградабельного полімеру уповільнює вивільнення їх з підшкірної клітковини (ексенатид) [14].

Висловлено припущення, що ідентифікація пептидів зі зміненою агоністичною активністю щодо рецептора ГПП-1 (зниженою передачею сигналів, пов'язаних з β -арестином) може забезпечити більшу терапевтичну активність зі зменшеним потенціалом десенсibilізації рецептора при тривалому введенні [7, 15]. Ще належить визначити, чи будуть ліганди рецептора ГПП-1, які сприяють змінній передачі сигналів, забезпечувати більшу переносимість або ефективність при збереженні безпеки й встановлених клінічних переваг арГПП-1. Оскільки дія алостеричних модуляторів залежить від присутності ендogenous ГПП-1, цей вид сполук може особливо підходити пацієнтам після

баріатричної хірургії або в комбінації з метформіном (який збільшує рівні ГПП-1 в плазмі), як особам, які страждають від діабету, так і пацієнтам без нього [21].

Прогрес у розробці пептидних композицій, які можна застосувати для перорального введення, дозволив створити препарат перорального семаглутиду — невеликий ацильований пептидний агоніст, що вже схвалений для лікування ЦД2. Препарат семаглутид для перорального застосування містить N-[8(2-гідроксилбензоїл)аміно]каприлат натрію (SNAC), що забезпечує рН-залежне підвищення розчинності, стійкість до протеолітичної деградації і посилення трансцелюлярної проникності, переважно в шлунку. Дослідження фази 2, у яких вивчалася дія перорального семаглутиду впродовж 26 тижнів у пацієнтів з ЦД2, продемонстрували профіль ефективності й переносимості, який можна порівняти з профілем, досягнутим при використанні семаглутиду один раз на тиждень, включно з шлунково-кишковими ускладненнями [3, 22].

Додатковий підхід до підвищення ефективності агоністів рецептора ГПП-1, що враховує передбачуваний скоординований внесок кількох кишкових пептидів, визначає розробку мономолекулярних мультиагоністів, які містять два або три пептидних епітопи в межах однієї молекули. Прототипом такого співагоніста є природний пептид оксинтомодулін, який складається з 37 амінокислот, секретується ентероцитами спільно з ГПП-1 і ГПП-2 (глюкозозалежним інсулінотропним поліпептидом 2) і здійснює свої метаболічні ефекти за рахунок активації рецепторів ГПП-1 і глюкагону. Нативний оксинтомодулін демонструє змінену передачу сигналів до рецептора ГПП-1 незалежно від накопичення циклічного АМФ і концентрації кальцію [23]. Уведення оксинтомодуліну тричі на день протягом чотирьох тижнів особам з надмірною вагою або ожирінням зменшувало споживання їжі й викликало втрату маси тіла; оксинтомодулін також збільшував пов'язану з фізичною активністю витрату енергії протягом 4-денного періоду лікування [24].

Деякі співагоністи ГПП-1 тривалої дії в доклінічних дослідженнях викликають більшу втрату ваги, ніж один ГПП-1, покращуючи при цьому контроль глюкози за допомогою передачі сигналів на рецептор ГПП-1 [25]. У даний час вивчається, чи будуть нові мономолекулярні мультиагоністи викликати стійку втрату ваги і яким буде глікемічний контроль порівняно з арГПП-1 у клінічних умовах — порівнянним або кращим.

Ацильований співагоніст, що розпізнає як рецептори ГПП-1, так і рецептори ГПП, у доклінічних дослідженнях продемонстрував більше метаболічних переваг (у плані контролю глюкози й втрати ваги) порівняно з агоністом лише до рецептора ГПП-1. Крім того, введення співагоніста людям із ЦД2 протягом шести тижнів викликало дозозалежне зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c) при низькій частоті шлунково-кишкових ускладнень [26]. Дослідження ефектів збалансованого ацильованого співагоніста ГПП-1/ГПП NNC0090-2746 у дозі 1,8 мг на добу в пацієнтів з ЦД2, недостатньо контрольованим метформіном, показало, що через 8 і 12 тижнів відбулося зниження HbA1c і маси

тіла, рівнів ліпідів натще за умов прийнятного профілю шлунково-кишкових побічних явищ. Метаболічні переваги, досягнуті за допомогою цього комбінованого препарату, були порівнянними, але не перевищували зниження HbA1c і маси тіла, що спостерігалось у групі порівняння, яка одержувала ліраглутид [27].

Перспективними в плані застосування в терапії для схуднення показали себе агоністи амілінових рецепторів. Ці молекули мають декілька фармакологічних ефектів, що перетинаються з ефектами агоністів рецепторів ГПП-1, наприклад гальмування евакуації зі шлунка, зменшення секреції глюкагону й сприяння зниженню ваги, однак вони мають різний вплив на прандіальну секрецію інсуліну, тому поєднання цих двох механізмів може дати значні переваги [23]. Адитивний ефект застосування ліраглутиду й подвійного агоніста кальцитонінового й інкретинового рецептора КВР-089 був показаний в експерименті на щурах, які отримували обезожену дієту, збагачену жиром. Лікування окремо КВР-089 або ліраглутидом залежно від дози знижувало масу тіла на 7–15 %, тоді як комбінація давала зменшення маси тіла на 21 %, що відображалось зменшенням розмірів жирових депо. Той факт, що КВР-089 діяв комплементарно з арГПП-1 на споживання їжі, втрату ваги й толерантність до глюкози, вказує на можливість додаткового покращання метаболічного профілю [28].

Проте результати й спостереження стосовно розробки нових молекулярних структур потребують ретельного розгляду й підтвердження в клінічних випробуваннях на людях. По-перше, швидкість і величина втрати ваги, виявлена за допомогою співагоністів у доклінічних дослідженнях, може відображати не тільки підвищену ефективність, але й менші обмеження щодо підвищення дози в мишей і щурів порівняно з людьми. Крім того, підвищена витрата енергії, виявлена в тварин при використанні агоністів рецепторів ГПП-1 і глюкагону, сприяє зниженню ваги, але цей ефект з меншою імовірністю може проявлятися у людей [29]. Також фіксовані співвідношення кожного пептидного епітопу, оптимізовані для відповідних рецепторів гризунів, не обов'язково можуть призводити до оптимальної активації відповідних рецепторів людини. Нарешті, ще належить встановити, чи можна відтворити профіль клінічної безпеки, включно з користю для серцево-судинної системи, встановлений у даний час для моноагонізму до рецепторів ГПП-1, шляхом одночасної активації декількох значно поширених клітинних рецепторів. Ці проблеми свідчать, що метаболічні переваги, досягнуті за допомогою мономолекулярних мультиагоністів у доклінічних дослідженнях, може бути важко повністю відтворити в клінічних умовах [3].

Імуногенність аналогів ГПП-1 і вплив антитіл на їх ефективність

Серед можливих причин недостатньої ефективності фармацевтичних препаратів, що мають білкову й пептидну структуру, називають виникнення імунної відповіді, тобто утворення антитіл (АТ) до цих пептидів. Відповідно до імуногенних властивостей білкових

і пептидних препаратів вважають, що в пацієнтів під впливом екзогенних аналогів інкретинів (арГПП-1) може також розвинути імунна реакція, що перешкоджатиме взаємодії арГПП-1 з клітинними рецепторами. На імуногенність аналогів ГПП-1 можуть впливати їх молекулярна структура й гомологія до нативної молекули ГПП-1. Загалом терапевтичні білки/пептиди з високою структурною подібністю до ендogenous білків/пептидів мають менший ризик небажаної імуногенності [30–33]. Розглянемо результати клінічних досліджень, у яких визначались АТ до різних аналогів ГПП-1 і оцінювався можливий вплив антитіл на біологічні ефекти цих препаратів.

Ліраглутид є рекомбінантним аналогом ГПП-1 людини, що застосовується один раз на добу, за амінокислотною послідовністю на 97 % ідентичний ендogenous людському ГПП-1, а ексенатид — це синтетичний ексендин-4, ксенопептид, спочатку ідентифікований у слині ящірки ядозуба *Heloderma suspectum*, його амінокислотна послідовність на 53 % ідентична такій у ГПП-1 людини щодо перших 31 амінокислот; послідовність решти восьми амінокислот не має схожості з будь-яким відомим пептидом ссавців. Антиліраглутидні АТ були виявлені у 8,6 % хворих, що відносно менше, ніж при лікуванні ексенатидом, через високу ідентичність послідовності ліраглутиду з нативним ГПП-1 людини. Загалом наявність АТ не впливала на клінічну ефективність [34].

У рамках дослідження LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) було поставлено завдання виміряти й охарактеризувати утворення АТ до ліраглутиду, дослідити вплив на глікемічний контроль і безпеку порівняно з ексенатидом у хворих на ЦД2. Після 26 тижнів лікування 32 із 369 (8,7 %) і 49 з 587 (8,3 %) пацієнтів мали АТ низького рівня до ліраглутиду (دوزи 1,2 і 1,8 мг відповідно), що не послаблювало глікемічну ефективність (зниження HbA1c на 1,1–1,3 % у АТ-позитивних проти 1,2 % у АТ-негативних пацієнтів). У програмі розвитку ексенатиду у 38 і 6 % пацієнтів розвивалися антиексенатидні АТ з низьким і високим титром відповідно до 30 тижнів. Половина пацієнтів з АТ високого титру (3 % від загальної популяції) мали послаблену глікемічну відповідь на лікування ексенатидом [35, 36]. У LEAD-6 на 26-му тижні в 113 із 185 пацієнтів (61 %) були виявлені антиексенатидні АТ. Високий рівень антиексенатидних АТ корелював із значно меншим зниженням HbA1c ($p = 0,0022$). Після переходу від ексенатиду до ліраглутиду антиексенатидні АТ не порушували подальшої глікемічної відповіді на ліраглутид (додаткове зниження HbA1c на 0,4 %). Зроблено висновок, що ліраглутид був менш імуногенним, ніж ексенатид; частота й рівень антиліраглутидних АТ були низькими і не впливали на глікемічну ефективність або безпеку [37].

Семаглутид — це агоніст рецепторів ГПП-1 тривалої дії, розроблений для застосування раз на тиждень. Семаглутид має деякі структурні подібності з ліраглутидом з модифікаціями для збільшення зв'язування з альбумінами й стабільності щодо ДПП-4. Випробування другої фази показали значне зниження HbA1c при

застосуванні семаглутиду у високих дозах ($\geq 0,8$ мг) порівняно з 1,8 мг ліраглутиду [38].

Ліксисенатид має структуру, схожу до ексенатиду, але з деякими змінами, що забезпечують період напіввиведення 2–3 год. Попри необхідність багаторазового дозування, дослідження не показали значної різниці в ефективності між дозуванням один або два рази на день, тому препарат рекомендований до призначення 1 раз на добу. Ліксисенатид є потенційно імуногенним, як і інші продукти на основі білків/пептидів; у 69,8 % пацієнтів виявляли АТ до препарату наприкінці 24-тижневих плацебо-контрольованих досліджень. Зміна HbA1c порівняно з вихідним показником була незалежною від статусу АТ (позитивного чи негативного).

Ексенатид, який має 53 % гомології до нативної молекули ГПП-1 [9], часто призводить до утворення антиексенатидних АТ (до 43 %) [37]. Клінічна актуальність цих антитіл не є певною, але в більшості пацієнтів їх присутність, здається, не погіршувала ефективність.

Про формування антиексенатидних АТ повідомлялось відносно часто, що може бути результатом лише 53% гомології ексенатиду до нативної молекули ГПП-1 людини. У трьох плацебо-контрольованих випробуваннях ($n = 963$) 38 % пацієнтів мали низький титр антиексенатидних АТ протягом 30 тижнів. Наявність цих АТ, як правило, не впливала на глікемічну реакцію в пацієнтів. Додатково 6 % пацієнтів мали високий титр АТ, близько половини з них мали ослаблену глікемічну відповідь на ексенатид [36].

У пацієнтів з високими титрами АТ викликане ексенатидом зменшення рівня HbA1c було значно меншим, ніж у пацієнтів з низькими титрами АТ [36]. Це підтверджено в клінічному дослідженні ексенатиду двічі на день, у якому АТ до ексенатиду були виявлені в ~ 40–60 % пацієнтів. Однак зниження рівня HbA1c було значно меншим у пацієнтів з високим титром АТ, при цьому викликаний ексенатидом гіпоглікемічний ефект не поступався ефекту, індукованому ліраглутидом та ексенатидом [9, 39].

Застосування ексенатиду в мікросферах раз на тиждень під час п'яти активних досліджень, контрольованих компараторами, показало, що близько 49 % хворих мали антиексенатидні АТ; однак це, очевидно, не впливало на глікемічну відповідь, за винятком випадків, коли АТ виявлялись у високих титрах [41].

Дулаглутид демонстрував відносно низьку імуногенність у клінічних випробуваннях: 1,6 % обстежених пацієнтів виробляли АТ до препарату. Це свідчить про те, що структурні модифікації молекули ГПП-1 і модифіковані частини молекули дулаглутиду, разом з високою гомологією до нативного людського ГПП-1 і IgG4, мінімізували ризик імунної відповіді проти дулаглутиду [42].

Так само клінічні випробування виявляли розвиток АТ до альбіглутиду в малій кількості — 4 % пацієнтів, що не вплинуло на його ефективність [43].

Підшкірний **ефпегленатид** для застосування один раз на тиждень є аналогом ексендину з єдиною амінокислотою модифікацією, який з'єднаний з Fc-

фрагментом молекули імуноглобуліну G людини для повільного виведення, що дозволяє вводити препарат раз на тиждень. Оскільки імуногенність може гальмувати фармакологічні ефекти, у дослідженнях на мавпах *Сynomolgus* оцінювали частоту утворення АТ до ефпегленатиду, при цьому в жодного примата не розвивалися АТ. У клінічних дослідженнях (< 3 місяці) не було виявлено *in vitro* АТ нейтралізуючих або тих, що виникають при лікуванні. Аналіз даних окремих пацієнтів свідчить про те, що наявність АТ не впливає на ефективність, не повідомлялося про серйозні або тяжкі випадки імуногенності. У цілому модифікація ексендину й кон'югація з Fc були пов'язані з низьким рівнем розвитку АТ, без явних ефектів імуногенності на фармакологічну дію [44].

У дев'яти дослідженнях фази 2 і 3 (дулаглутид, n = 4006; ексенатид, n = 276; не-ГПП-1 компаратори, n = 1141) оцінювали імуногенність арГПП-1 дулаглутиду один раз на тиждень, зокрема частоту виникнення АТ, розвитку реакцій гіперчутливості в місці ін'єкцій і вплив на глікемічний контроль. АТ до дулаглутиду визначали за допомогою твердофазного аналізу, нейтралізуючі антитіла виявляли з використанням культивованих клітин ендотелію нирок людини (HEK293). Усього 64 хворі, які лікувались дулаглутидом (1,6 % обстежених), були АТ-позитивними проти восьми (0,7 %) з групи порівняння (не-ГПП-1). З цих 64 хворих 34 (0,9 %) мали АТ, що нейтралізують дулаглутид, 36 (0,9 %) мали АТ, що перехресно реагували з нативним ГПП-1, а 4 (0,1 %) мали АТ, що нейтралізують нативний ГПП-1. Частота реакцій гіперчутливості була подібною в групах дулаглутиду й плацебо. У жодного АТ-позитивного пацієнта не виявлено реакції гіперчутливості. Через низьку частоту виявлення АТ не вдалося встановити їх вплив на глікемічний контроль [32].

Отже, при застосуванні препаратів групи арГПП-1 досить часто спостерігається продукція АТ проти цих молекул, а інтенсивність імунної реакції залежить від ступеня гомології амінокислотної послідовності аналога щодо нативного людського ГПП-1. Проте в численних дослідженнях для різних препаратів не було виявлено суттєвого впливу АТ на гіпоглікемічний ефект агоністів рецепторів ГПП-1, за винятком випадків високих титрів цих АТ. Клінічне значення АТ до аналогів ГПП-1 залишається не до кінця вивченим, але не виключена можливість, що утворення комплексів зі специфічними імуноглобулінами може сприяти подовженню циркуляції препаратів арГПП-1.

Мікробіота кишечника як модулятор секреції інкретинів та ефективності арГПП-1

Згідно з останніми даними встановлено, що однією з причин резистентності до інкретиноміметиків може бути дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) і синтази оксиду азоту (nNOS) і перешкоджає індукованому ГПП-1 виро-

бленню оксиду азоту. Блокування сигналів рецепторів ГПП-1 перешкоджає активації осі «кишечник — мозок», що здійснює контроль секреції інсуліну й евакуацію зі шлунка [48, 49]. Ці результати дають нове уявлення про роль мікробіоти кишечника в підтримці нормальних умов метаболізму шляхом регулювання біології ГПП-1.

Коли пробіотики надходять до кишечника, вони сприяють зброджуванню неперетравлених вуглеводів з їжі й підвищенню в кишечнику вмісту коротколанцюгових жирних кислот, головним чином ацетату, пропіонату й бутирату. Було виявлено, що ці метаболіти стимулювали секрецію кишкових гормонів, зокрема ГПП-1, а також серотоніну (5-гідрокситриптофану) — нейромедіатора, що бере участь у регулюванні шлунково-кишкової моторики, секреторних функцій, кишкової проникності, і РУУ (викликає звуження судин, пригнічення секреції шлункової кислоти, зменшення панкреатичної і кишкової секреції, регулює апетит і гальмує шлункову моторику) [50].

У багатьох дослідженнях продемонстровано, що пребіотики збільшують вивільнення ГПП-1 і зменшують метаболічне запалення й інсулінорезистентність. Разом з ГПП-1 секретується ГПП-2, який може стимулювати проліферацію епітелію кишечника, зменшити проникність, сприяти уповільненню моторики кишечника, покращенню поглинання поживних речовин і посиленню імунної функції. ГПП-2 у центральних нейронах підвищує чутливість печінки до інсуліну й відіграє ключову роль у контролі гомеостазу глюкози [45–47].

Клінічними й експериментальними дослідженнями продемонстровано, що модуляція мікробіоти кишечника за допомогою прийому пребіотиків чи пробіотиків може сприяти зменшенню ваги, зниженню рівня глюкози в плазмі крові й ліпідів у сироватці крові, зменшуючи частоту серцево-судинних захворювань і ЦД2. Відомо, що такі мікробні продукти, як коротколанцюгові жирні кислоти, гідролаза солей жовчних кислот, ліпополісахариди й система ендоканабіноїдів, мають важливе значення для регулювання адипогенезу, секреції інсуліну, накопичення жиру, гомеостазу енергії і рівня холестерину в плазмі. Тому мікробіота кишечника може бути потенційною терапевтичною мішенню для впливу на ініціювання й розвиток метаболічного синдрому і ЦД2 [51–54].

Висновки

Агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 — новий клас цукрознижувальних препаратів, в основі дії яких лежить інкретиновий ефект, який часто знижений у хворих на ЦД2. Проте, крім основних ефектів — глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну й зниження секреції глюкагону, арГПП-1 також покращують серцево-судинні наслідки й допомагають зниженню маси тіла. АрГПП-1 тривалої дії демонструють значимо кращий глікемічний контроль при аналогічному або меншому ризику розвитку гіпоглікемії і небажаних ефектів щодо шлунково-кишкового тракту, ніж їх аналоги короткої дії. Крім того,

лікарські форми, що вводяться 1 раз на тиждень, дозволяють зменшити кількість ін'єкцій і тим самим підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Переваги арГПП-1 визнані в міжнародних керівництвах з терапії цукрового діабету, які рекомендують їх як терапевтичні опції для пацієнтів з ЦД2 при недостатньому глікемічному контролі, особливо для пацієнтів з атеросклеротичними ускладненнями. Однак при тривалому використанні арГПП-1 подовженої дії спостерігається зменшення цукрознижувального ефекту, пов'язане зі скороченням ефекту гальмування кишкової моторики, що обумовлено тахіфілаксією (десенситизацією) рецепторів ГПП-1 у результаті вагусної нервової активації.

Перспективними засобами подолання даного недоліку є розробка модифікованих і комбінованих співангоністів рецепторів ГПП-1, а також ефективних пероральних форм арГПП-1.

Згідно з даними літератури, у багатьох клінічних спостереженнях не було доведено, що імунітетність — утворення специфічних антитіл до різних препаратів групи інкретиноміметиків імунною системою — справляє помітний вплив на гіпоглікемічний ефект агоністів рецепторів ГПП-1, окрім випадків високих титрів цих антитіл, отже, клінічне значення антитіл до аналогів ГПП-1 на сьогодні вивчено не до кінця.

Останнім часом також приділяється все більше уваги механізмам регуляції інкретинового ефекту за участі кишкової мікробіоти, що є одним з важливих чинників підтримки метаболічного статусу організму.

Аналізуючи наведені дані, варто зазначити, що на сьогодні не існує розроблених схем лікування при виникненні тахіфілаксії. Тому очевидним способом впливу є короткочасна відміна препарату, додаткове призначення пребіотиків і пробіотиків, а також застосування комбінованих агоністів рецепторів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Огляд літератури не потребував жодного додаткового фінансування.

Внесок кожного з авторів у роботу над статтею: Кушнар'ова Н.М. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Зінич О.В. — концепція і дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Корпачев В.В., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — збір даних.

References

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009.
2. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001.

3. Madsbad S, Holst JJ. Treatment with GLP-1 Receptor Agonists. In: Bonora E, DeFronzo R, editors. *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Endocrinology*. Cham: Springer; 2018. doi:10.1007/978-3-319-27317-4_20-1.
4. Nauck MA. The rollercoaster history of using physiological and pharmacological properties of incretin hormones to develop diabetes medications with a convincing benefit-risk relationship. *Metabolism*. 2020 Feb;103:154031. doi:10.1016/j.metabol.2019.154031.v
5. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102.
6. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1561-5. doi:10.2337/db10-0474.
7. Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016 Oct;68(4):954-1013. doi:10.1124/pr.115.011395.
8. Umaphysivam MM, Lee MY, Jones KL, et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):785-90. doi:10.2337/db13-0893.
9. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):728-42. doi:10.1038/nrendo.2012.140.
10. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2303-2312. doi:10.2337/dc20-0498.
11. Münzel T, Daiber A, Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*. 2005 Sep 30;97(7):618-28. doi:10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d.
12. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1416-21. doi:10.2337/diacare.24.8.1416.v
13. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jun;14(6):531-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x.
14. Nishizawa M, Nakabayashi H, Uehara K, Nakagawa A, Uchida K, Koya D. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Aug 1;305(3):E376-87. doi:10.1152/ajpendo.00565.2012.
15. Zhang Y, Sun B, Feng D, et al. Cryo-EM structure of the activated GLP-1 receptor in complex with a G protein. *Nature*. 2017 Jun 8;546(7657):248-253. doi:10.1038/nature22394.
16. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4223-6. doi:10.1172/JCI78371.
17. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993 Aug;36(8):741-4. doi:10.1007/BF00401145.

18. Jazayeri A, Rappas M, Brown AJH, et al. Crystal structure of the GLP-1 receptor bound to a peptide agonist. *Nature*. 2017 Jun 8;546(7657):254-258. doi:10.1038/nature22800.
19. Song G, Yang D, Wang Y, et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature*. 2017 Jun 8;546(7657):312-315. doi:10.1038/nature22378.
20. Wootten D, Reynolds CA, Smith KJ, et al. The Extracellular Surface of the GLP-1 Receptor Is a Molecular Trigger for Biased Agonism. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1632-1643. doi:10.1016/j.cell.2016.05.023.
21. Preiss D, Dawed A, Welsh P, et al; DIRECT consortium group. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):356-363. doi:10.1111/dom.12826.
22. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 17;318(15):1460-1470. doi:10.1001/jama.2017.14752.
23. Sonne N, Karsdal MA, Henriksen K. Mono and dual agonists of the amylin, calcitonin, and CGRP receptors and their potential in metabolic diseases. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101109. doi:10.1016/j.molmet.2020.101109.
24. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Dec;30(12):1729-36. doi:10.1038/sj.ijo.0803344.v
25. Sadry SA, Drucker DJ. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jul;9(7):425-33. doi:10.1038/nrendo.2013.47.
26. Finan B, Ma T, Ottaway N, et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*. 2013 Oct 30;5(209):209ra151. doi:10.1126/scitranslmed.3007218.
27. Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, et al. The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2017 Aug 1;26(2):343-352.e2. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.011.
28. Larsen AT, Gydesen S, Sonne N, Karsdal MA, Henriksen K. The dual amylin and calcitonin receptor agonist KBP-089 and the GLP-1 receptor agonist liraglutide act complementarily on body weight reduction and metabolic profile. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jan 7;21(1):10. doi:10.1186/s12902-020-00678-2.
29. Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med*. 2015 Jan;21(1):27-36. doi:10.1038/nm.3761.
30. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Upal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Mar-Apr;20(2):254-67. doi:10.4103/2230-8210.176351.
31. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 17;9:233. doi:10.3389/fendo.2018.00233.
32. Milicevic Z, Anglin G, Harper K, et al. Low incidence of anti-drug antibodies in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2016 May;18(5):533-6. doi:10.1111/dom.12640.
33. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1695-702. doi:10.1210/jc.2010-2822.
34. Mehta A, Marso SP, Neeland JJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017 Mar;3(1):3-14. doi:10.1002/osp4.84.
35. Chung JW, Hartzler ML, Smith A, Hatton J, Kelley K. Pharmacological Agents Utilized in Patients With Type-2 Diabetes: Beyond Lowering A1c. *P T*. 2018 Apr;43(4):214-227.
36. Bond A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006 Jul;19(3):281-4. doi:10.1080/08998280.2006.11928181.
37. Rigato M, Fadini GP. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Mar 18;7:107-20. doi:10.2147/DMSO.S37644.
38. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):407-14. doi:10.1016/j.ejim.2014.03.005.v
39. Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: A rational drug development. *J Diabetes Investig*. 2019 Mar;10(2):196-201. doi:10.1111/jdi.12911.
40. Dungan K, Buse JB. Glucagon-Like Peptide 1-Based Therapies for Type 2 Diabetes: A Focus on Exenatide. *Clin Diabetes*. 2005;23:56-62. doi:10.2337/diaclin.23.2.56.
41. Painter NA, Morello CM, Singh RF, McBane SE. An evidence-based and practical approach to using Bydureon™ in patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2013 Mar-Apr;26(2):203-10. doi:10.3122/jabfm.2013.02.120174.
42. Scheen AJ. Dulaglutide (Trulicity®), a new once-weekly agonist of glucagon-like peptide-1 receptors for type 2 diabetes. *Rev Med Liege*. 2016 Mar;71(3):154-60. (in French).
43. Poole RM, Nowlan ML. Albiglutide: first global approval. *Drugs*. 2014 Jun;74(8):929-38. doi:10.1007/s40265-014-0228-2.
44. Del Prato S, Choi IY, Keng J. Efpeglenatide, a Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist—Immunogenicity Profile Based on Preclinical and Clinical Studies. *Diabetes*. 2018; 67(1). doi:10.2337/db18-1097-P.v
45. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi:10.1111/dom.13129.
46. Nauck MA. The rollercoaster history of using physiological and pharmacological properties of incretin hormones to develop diabetes medications with a convincing benefit-risk relationship. *Metabolism*. 2020 Feb;103:154031. doi:10.1016/j.metabol.2019.154031.
47. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016 Oct;280(4):339-49. doi:10.1111/joim.12508.
48. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):262-264. doi:10.1111/jdi.12762.
49. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017 May 2;25(5):1075-1090.e5. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.013.

50. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011 Aug;6(3):209-40. doi:10.1007/s12263-011-0229-7.

51. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017 Oct 25;7:54. doi:10.1186/s13578-017-0183-1.

52. Mahboobi S, Rahimi F, Jafarnejad S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Pharm Bull.* 2018 Nov;8(4):565-574. doi:10.15171/apb.2018.065.

53. Prybyla OV. Pharmacokinetic characteristics and morpho-

metric effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results). *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал.* 2021;17(4):35-45. doi:10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342. (in Ukrainian).

54. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, et al. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients.* 2020 Dec 2;12(12):3719. doi:10.3390/nu12123719.

Отримано/Received 18.10.2021

Рецензовано/Revised 17.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021 ■

Information about authors

N. Kushnareva, PhD, Senior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

O. Zynych, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

V. Korpachev, MD, PhD, DrSci, Professor, Chief researcher of Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

A. Kovalchuk, Leading Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

O. Prybyla, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. The literature review did not require any additional funding.

Information about the contribution of each author: N.M. Kushnareva — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the article; O.V. Zynych — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, critical review of the article, final approval of the article; V.V. Korpachev, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova — data collection.

N.M. Kushnareva, O.V. Zynych, V.V. Korpachev, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Decrease in the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: what is the reason?

Abstract. The review deals with the drugs of a group of glucagon-like peptide-1 receptors agonists (GLP-1RA) the action of which is based on the incretin effect. In addition to insulinotropic and glucagonostatic action, GLP-1RA contributes to the improvement of glycemic control, a decrease in body weight, and also reduces cardiovascular effects in diabetic patients. The members of this group are divided into short- and long-acting preparations that is determined by their pharmacodynamic properties. Studies have shown that the long-acting GLP-1RA, which are administered once a week, demonstrate better glycemic control with a similar or less risk of the hypoglycemia and gastrointestinal side effects than their short-acting analogues. However, with long-term use of GLP-1RA, there is a reduction in the hypoglycemic action associated with a decrease in the inhibition of intestinal motility due to the phenomenon of tachyphylaxis (desensitization) of the GLP-1

receptors as a result of the vagus nerve activation. Promising means to overcome this shortcoming are considered, such as the development of modified and combined coagonists of dipeptidyl peptidase 1 receptors, as well as oral forms of GLP-1RA. In addition, we have described possible mechanisms influencing the effectiveness of GLP-1RA due to the production of antibodies to various drugs in this group, and the relationship between the effects of incretin mimetics with the state of the intestinal microbiota. In conclusion, the group of incretin-based drugs provides broad perspectives for use in type 2 diabetic patients, with the possibility of correction of both basal and prandial glycemia, and new efficient and safe forms of drugs of this group are actively creating.

Keywords: glucagon-like peptide receptor agonists; tachyphylaxis; modified analogs; antibodies to glucagon-like peptide-1 receptor agonists; intestinal microbiota; review