

VIGELAN® PEN (RETATRUTIDE)



Ін'єкційний препарат Vigelan® містить ретатрутид - єдиний пептид з агоністичною активністю щодо рецепторів глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), GLP-1 та глюкагону.

Показаний для:

- доповнення до дієти та фізичних вправ з метою покращення глікемічного контролю у дорослих із цукровим діабетом 2 типу
- зниження ризику серйозних серцево-судинних подій у дорослих із цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями
- зменшення жирової інфільтрації печінки та маркерів запалення печінки
- зниження маси тіла та жирової маси, що є самостійною метою, так і способом об'єктивного контролю ефективності терапії діабету 2 типу

УВАГА! Не призначений для лікування цукрового діабету 1 типу.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Ретатрутид (Vigelan®) - це одиночний пептид із 39 амінокислот із потрійною агоністичною активністю щодо рецептора глюкагону (GCGR), рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIPR) та рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1R).

Пептидний ланцюг кон'югований із фрагментом жирної дікислоти C20 у позиції 17.

Ретатрутид має пептидний каркас GIP і містить три некодовані амінокислоти. Залишки Aib2 (α-аміноізомаляна кислота) у позиціях 2 і 20 забезпечують стійкість до розщеплення ферментом Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) та сприяють активності GIP.

αMeL13 (α-метил-L-лейцин) у позиції 20 також сприяє активності GIP і глюкагону.

ФАРМАКОДИНАМІКА

Ретатрутид знижує концентрацію глюкози натще і після прийому їжі, зменшує споживання їжі та знижує масу тіла у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Препарат підсилює першу та другу фазу секреції інсуліну. Діючи на рецептори глюкагону, ретатрутид стимулює вироблення глюкози печінкою і допомагає підтримувати достатню концентрацію глюкози у плазмі.

Чутливість до інсуліну та секреція

Ретатрутид відновлює всі ланки інсулінового ланцюга: секреція інсуліну збільшується як у першій, так і в другій фазі, а також підвищується чутливість до інсуліну. Баланс між чутливістю та секрецією досягається за рахунок механізму зворотного зв'язку.

Секреція глюкагону

Ретатрутид знижує концентрацію глюкагону натще та після прийому їжі. Конкуруючи з ендогенним лігандом, ретатрутид активує глікогеновий рецептор лише приблизно на 30% порівняно з ним.

Спорожнення шлунка

Ретатрутид значно збільшує час спорожнення шлунка, що робить надходження глюкози у кров більш рівномірним.

Уповільнене всмоктування їжі допомагає зменшити її споживання і гармонізувати раціон. Ефект є дозозалежним і найбільш помітний після першої дози.

ЗМЕНШЕННЯ СТЕАТОЗУ ТА МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

Ретатрутид зменшує вміст жиру в печінці. Уже через 24 тижні спостерігається помітне зниження жирової інфільтрації, а через 48 тижнів відзначається локалізація ділянок жирової інфільтрації зі зменшенням запальної реакції.

Лікування ретатрутидом покращувало кілька маркерів інсулінорезистентності через 24 і 48 тижнів, причому більші зміни спостерігалися на 48-му тижні.

Також значно змінювалися біомаркери, пов'язані з накопиченням і метаболізмом ліпідів. Через 24 та 48 тижнів відзначалося значне зниження рівня тригліцеридів натще при дозах 4 мг і більше порівняно з плацебо.

Лікування ретатрутидом також було пов'язане з покращенням кардіометаболічних показників (дослідницькі кінцеві точки), включно з:

- систолічним і діастолічним артеріальним тиском
- рівнем тригліцеридів
- LDL-холестерином
- загальним холестериним
- HbA1c

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗА ДАНИМИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідницька програма TRIUMPH (фази 1 і 2) оцінювала безпеку та ефективність ретатрутиду для довготривалого контролю маси тіла, лікування обструктивного апное сну (OSA) та остеоартриту колінного суглоба (OA) у людей із ожирінням та надмірною вагою.

Через 24 тижні ретатрутид (1 мг, 4 мг, 8 мг або 12 мг) досяг основної кінцевої точки ефективності у людей з ожирінням або надмірною вагою без діабету, продемонструвавши середнє зниження маси тіла до 17.5% (18.7 кг).

Через 48 тижнів середнє зниження ваги становило до 24.2% (26.2 кг).

Учасників було рандомізовано у співвідношенні 2:1:1:1:2:2 (з урахуванням статі та ІМТ) для отримання різних доз ретатрутиду або плацебо. Усі ін'єкції вводилися підшкірно один раз на тиждень протягом 48 тижнів.

Усі учасники також отримували модифікацію способу життя, включно з консультаціями дієтолога і рекомендаціями щодо фізичної активності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зниження маси тіла через 24 тижні:

- 7.2% - група 1 мг
- 11.8% - група 4 мг (старт 2 мг)
- 13.9% - група 4 мг (старт 4 мг)
- 16.7% - група 8 мг (старт 2 мг)
- 17.9% - група 8 мг (старт 4 мг)
- 17.5% - група 12 мг (старт 2 мг)
- 1.6% - плацебо

Зниження маси тіла через 48 тижнів:

- 8.7% - група 1 мг
- 16.3% - група 4 мг (старт 2 мг)
- 17.8% - група 4 мг (старт 4 мг)
- 21.7% - група 8 мг (старт 2 мг)
- 23.9% - група 8 мг (старт 4 мг)
- 24.2% - група 12 мг (старт 2 мг)
- 2.1% - плацебо

Через 48 тижнів:

Зниження маси тіла $\geq 5\%$:

- 92% (4 мг)
- 100% (8 мг)
- 100% (12 мг)

Зниження маси тіла $\geq 10\%$:

- 75% (4 мг)
- 91% (8 мг)
- 93% (12 мг)

Зниження маси тіла $\geq 15\%$:

- 60% (4 мг)
- 75% (8 мг)
- 83% (12 мг)

У групі 12 мг через 48 тижнів 26% учасників досягли зниження маси тіла 30% і більше.

Середнє зменшення окружності талії становило від -6.5 до -19.6 см (порівняно з -2.6 см у групі плацебо).

Жінки демонстрували більшу середню втрату ваги, ніж чоловіки.

При дозах 8 мг і 12 мг середня втрата ваги становила:

- у жінок: 28.5% і 26.6%
- у чоловіків: 19.8% і 21.9%

Учасники з ІМТ ≥ 35 втрачали більше ваги, ніж учасники з ІМТ < 35 .

Також спостерігалось:

- зниження рівня LDL-холестерину приблизно на 20%
- 72% учасників з предіабетом повернулися до нормоглікемії

Зниження ваги супроводжувалося покращенням кардіометаболічних показників:

- окружність талії
- артеріальний тиск
- глікований гемоглобін
- рівні глюкози, інсуліну та ліпідів.

У 41% учасників у групі 8 мг та 30% у групі 12 мг покращення артеріального тиску дозволило відмінити щонайменше один антигіпертензивний препарат.

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Дозування

- Рекомендована початкова доза Vigelan® (Retatrutide) - 2 мг підшкірно один раз на тиждень. Ця доза використовується на початку лікування для мінімізації неприємних відчуттів, пов'язаних із уповільненням травлення, та для визначення індивідуальної реакції.
- Через 2 тижні дозу збільшують до 4 мг один раз на тиждень.
- Якщо 4 мг добре переноситься і потрібен кращий глікемічний контроль або більш виражене зниження ваги, дозу можна підвищувати на 1 мг кожні 2 тижні.
- Якщо необхідно вводити більше 4 мг, можна зробити кілька ін'єкцій у різні ділянки тіла на відстані не менше 5 см.
- Максимальна доза Vigelan® - 8 мг.

Якщо доза пропущена, препарат потрібно ввести протягом 4 днів (96 годин) після пропуску. Якщо минуло більше часу, пропущену дозу пропускають і вводять наступну у запланований день.

День введення можна змінити, якщо інтервал між ін'єкціями становить не менше 72 годин.

ВАЖЛИВІ ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

- Вводити Vigelan® один раз на тиждень у будь-який час доби, незалежно від прийому їжі
- Робити підшкірні ін'єкції у живіт, стегно або плече
- Чергувати місця ін'єкцій
- При використанні разом з інсуліном робити окремі ін'єкції і не змішувати препарати

Ін'єкції можна робити в одну ділянку тіла, але не поруч одна з одною.

Механізм дії Vigelan® може вимагати корекції дози інсуліну.

ПРОТИПОКАЗАННЯ ТА ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Профіль безпеки ретатрутиду подібний до терапій на основі GLP-1 або GIP-GLP-1, що застосовуються для лікування діабету 2 типу та ожиріння.

Можливі побічні ефекти:

Vigelan® Pen (Retatrutide)

- зниження апетиту
- нудота
- закрєп або діарея
- значне уповільнення травлення
- відчуття переповнення шлунка

Найчастіше повідомлялися тимчасові шлунково-кишкові реакції легкої або помірної тяжкості, що виникали під час підвищення дози.

Частота побічних ефектів була вищою у групах 8 мг і 12 мг, а також у пацієнтів, які починали лікування з 4 мг, порівняно з початковою дозою 2 мг.

Глюкагон і GLP-1 можуть мати позитивний хронотропний та інотропний вплив на серце.

Під час лікування ретатрутидом спостерігалось дозозалежне підвищення частоти серцевих скорочень, максимальне на 24-му тижні з подальшим зниженням на 36-му та 48-му тижнях.

Також спостерігалися легкі або помірні зміни чутливості шкіри, які не вимагали припинення лікування.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Vigelan® протипоказаний пацієнтам із:

- особистим або сімейним анамнезом медулярної карциноми щитоподібної залози (МТЦ)
- синдромом множинної ендокринної неоплазії типу 2 (MEN 2)
- відомою серйозною гіперчутливістю до ретатрутиду або будь-якого компонента препарату

Можливі реакції гіперчутливості. При схильності до алергічних реакцій рекомендується провести підшкірний тест із 0.5 мг.