



Новый вектор в лечении сахарного диабета 2 типа

Для лечения сахарного диабета 2 типа необходимы препараты, которые бы не только воздействовали на уровень глюкозы в крови, ее вариабельность, были безопасными, но и обладали рядом протективных эффектов. В настоящее время к таким терапевтическим опциям относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

Перспективам применения агонистов рецепторов ГПП-1 был посвящен симпозиум компании «Лилли Фарма», организованный в рамках XVII Московского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы» 2 апреля 2021 г. На мероприятии ведущие зарубежные и российские эксперты обсудили место агонистов рецепторов ГПП-1 в алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, их преимущества, сделав акцент на кардио- и нефропротективных свойствах препаратов данной группы в целом и дулаглутид (Трулисити) в частности. Так, в отношении препарата Трулисити были представлены данные о способности решать задачи как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. В дискуссии принял участие модератор симпозиума, профессор Михаил Борисович АНЦИФЕРОВ, заслуженный врач РФ, д.м.н., главный эндокринолог г. Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы.



Д.м.н. Е. Мошкович

Заведующий Клиникой эндокринологии, диабетологии и метаболизма больницы «Клалит» (г. Рамат-Ган, Израиль), д.м.н. Евгений МОШКОВИЧ начал свое выступление с рассмотрения клинического случая.

Пациентка, 62 года, страдает сахарным диабетом 2 типа в течение десяти лет. Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия,

Агонисты рецепторов ГПП-1 в реальной клинической практике: международные данные и опыт применения в Израиле

ожирение, диабетическая болезнь почек.

Индекс массы тела (ИМТ) – 29,4 кг/м², уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – от 7,8 до 8,5%, глюкозы в крови натощак – 8,1 ммоль/л, триглицеридов – 3,9 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 1,04 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 2,12 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 64 мл/мин/1,73 м², соотношение «альбумин/креатинин» – 340 мг/г. Получает фармакотерапию по следующей схеме: ситаглиптин/метформин в дозах 50/650 мг два раза в день, эмпаглифлозин в дозе 25 мг один раз в день.

На фоне лечения гликемический контроль неудовлетворительный. Пациентке требуется оптимизация терапии препаратом, который спо-

собен улучшить контроль гликемии без риска увеличения массы тела и развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии. Таким препаратом может стать агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

Согласно обновленным клиническим рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2021 г., до назначения инсулина у большинства пациентов с целью снижения уровня HbA1c в качестве инъекционной терапии предпочтение следует отдавать агонистам рецепторов ГПП-1. Инсулин показан страдающим сахарным диабетом 2 типа при признаках катаболизма и HbA1c более 10%.

На сегодняшний день установлено, что эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 не отличается



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

от эффективности базального инсулина при добавлении к текущей терапии. При использовании агонистов рецепторов ГПП-1 длительно-го действия она даже более высокая. Так, проведенный метаанализ подтвердил, что подкожное введение дулаглутида в дозе 0,75 или 1,50 мг один раз в неделю способствовало более значимому снижению уровня HbA1c, чем применение инсулина гларгин¹.

В рекомендациях ADA 2021 г. также указано, что агонисты рецепторов ГПП-1 наряду с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) могут быть включены в схему лечения пациентов с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек или сердечной недостаточности.

Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), при высоком сердечно-сосудистом риске решение о назначении терапии агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами НГЛТ-2 принимается независимо от исходного или индивидуального целевого значения HbA1c и использования метформина².

Далее Е. Мошкович отметил, что условия рандомизированных контролируемых исследо-

ваний, на результатах которых основываются при обновлении клинических рекомендаций, несколько отличаются от условий реальной клинической практики, поэтому нельзя экстраполировать полученные в них данные на всю популяцию пациентов. Для подтверждения эффективности и безопасности тех или иных препаратов важны результаты как рандомизированных контролируемых исследований, так и исследований в условиях реальной клинической практики.

Эффективность агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутида оценивалась и в рандомизированных контролируемых исследованиях, и в исследованиях в условиях реальной клинической практики. К первым прежде всего следует отнести клинические исследования AWARD фазы III. Их продолжительность составила от 26 до 104 недель. Дулаглутид применяли как в виде монотерапии, так и в сочетании с одним или двумя пероральными сахароснижающими препаратами, а также с инсулином³⁻⁸.

Дулаглутид в дозе 1,5 мг по сравнению с другими сахароснижающими препаратами более выраженно снижал уровень HbA1c – в среднем на 1,5%. Терапия дулаглутидом в дозе 1,5 мг также сопровождалась снижением массы тела (от 0,87 до 3,03 кг) независимо от фоновой терапии.

Дулаглутид в отличие от инсулина гларгин значительно уменьшал уровень глюкозы плазмы натощак, что отмечалось уже через две недели терапии и сохранялось на протяжении года.

Дулаглутид лучше обеспечивал достижение комбинированной цели лечения, включающей уровень HbA1c менее 7%, снижение HbA1c на 1% и более от исходного, отсутствие эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела, чем инсулин гларгин⁹.

В исследованиях AWARD-2 и AWARD-9, в которых сравнивали эффективность монотерапии дулаглутидом и инсулином гларгин, а также комбинации дулаглутида с инсулином гларгин и комбинации базального инсулина с плацебо, продемонстрирована более низкая вариабельность гликемии при применении дулаглутида по сравнению с использованием инсулина гларгин.

«Это важный факт, так как вариабельность глюкозы в крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, при выборе сахароснижающего препарата предпочтение следует отдавать тому, который бы качественно контролировал гликемию с минимальной ее вариабельностью», – подчеркнул выступающий.

Доказано, что агонисты рецепторов ГПП-1 обеспечивали более выра-

¹ Singh S., Wright E.E.Jr., Kwan A.Y.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 2. P. 228–238.

² Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. № 2. P. 487–493.

³ Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* 2014. Vol. 384. № 9951. P. 1349–1357.

⁴ Giorgino F., Benroubi M., Sun J.-H. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 12. P. 2241–2249.

⁵ Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2159–2167.

⁶ Umpierrez G., Povedano S.T., Manghi F.P. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2168–2176.

⁷ Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2149–2158.

⁸ Jendle J., Rosenstock J., Blonde L. et al. Better glycemic control and less weight gain with once-weekly dulaglutide vs. once-daily insulin glargine, both combined with premeal insulin lispro, in type 2 diabetes patients (AWARD-4) // *ADA. 2014. Pres. 962-P. P. A246–A247.*

⁹ Romera I., Conget I., Vazquez L.A. et al. Once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in the early control of fasting serum glucose and HbA1c // *J. Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34. № 7. P. 107575.

XVII Московский съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы»

женный гликемический контроль без увеличения риска гипогликемий по сравнению с сульфонилмочевинной, глинидами, тиазолидиндионами, ингибиторами α -глюкозидазы, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) за счет глюкозозависимого механизма действия¹⁰ и значимое снижение массы тела по сравнению с сульфонилмочевинной, глинидами, тиазолидиндионами. Кроме того, применение агонистов рецепторов ГПП-1 позволяло достичь целевых показателей HbA1c с большей вероятностью, чем использование пероральных сахароснижающих препаратов.

В исследовании в условиях реальной клинической практики DISPEL дулаглутид (препарат Трулисита) превосходил инсулин гларгин в отношении снижения уровня HbA1c. Так, у пациентов с исходным HbA1c 8,6% через год терапии дулаглутидом зафиксировано его снижение на 1,12%, базальным инсулином – на 0,51%. Еще более впечатляющие результаты достигнуты у пациентов с исходным HbA1c более 10%. В группе дулаглутиды уровень HbA1c снизился на 2,11%, в группе базального инсулина – на 1,52%.

Обзор 27 исследований, также проведенных в условиях реальной клинической практики (базы данных страховых случаев и медицинских карт таких стран, как США, Канада, Великобритания, Швеция, Германия, Италия, Корея, Индия, Малайзия, Япония), подтвердил хороший сахароснижающий эффект дулаглутиды. На фоне терапии дулаглутидом максимальное снижение HbA1c составило 2,2%. Кроме того, подтверждено положительное влияние препарата

на массу тела. У больных сахарным диабетом 2 типа она снизилась на 2,1–6,4 кг¹¹.

Эффективность лечения сахарного диабета 2 типа в клинической практике во многом зависит от приверженности терапии, особенно инъекционной. Пациенты, начавшие терапию дулаглутидом, имели более высокую приверженность лечению, чем стартовавшие с семаглутидом или эксенатидом¹². Прежде всего это было обусловлено удобством и простотой применения дулаглутиды – вводится один раз в неделю подкожно с помощью шприц-ручки.

Среди исследований по оценке сердечно-сосудистых и почечных исходов антидиабетической терапии важное место занимает крупномасштабное исследование REWIND, в котором дулаглутид (Трулисита) в дозе 1,5 мг/нед назначали в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Дулаглутид способствовал снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и инсульта на 12%, любых инсультов, в том числе нефатальных, на 24%, развития нефропатии на 15%¹³.

Далее Е. Мошкович поделился опытом применения агонистов рецепторов ГПП-1 в Израиле.

Прежде всего выступающий отметил, что ежегодно в стране публикуется так называемая корзина антидиабетических препаратов, которые предоставляются пациентам со значительной скидкой.

В 2021 г. в данной корзине доля агонистов рецепторов ГПП-1 составляет 26%. Это означает, что из 600 тыс. израильских больных сахарным диабетом 2 типа 26% по-

лучают препараты данной группы. Претендовать на указанные препараты могут лица с уровнем HbA1c 7,5% и более на фоне назначенной терапии и с ИМТ 28 кг/м² и более либо с ИМТ 25 кг/м² и более и при наличии одной из таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хроническая болезнь почек или атеросклеротическое заболевание периферических сосудов.

В Израиле в структуре агонистов рецепторов ГПП-1 первенство удерживает дулаглутид (Трулисита) – 56,0% назначений. Второе место занимает лираглутид (33,0%), третье – семаглутид (7,5%), затем – эксенатид (2,0%) и ликсисенатид (0,5%).

Параллельно с увеличением доли агонистов рецепторов ГПП-1 в структуре сахароснижающей терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа уменьшается доля инсулинов. Так, с 2015 по 2020 г. она сократилась с 18 до 15%.

В заключение Е. Мошкович подчеркнул, что наличие агонистов рецепторов ГПП-1, обеспечивающих физиологическую, глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина без увеличения массы тела, риска развития сердечно-сосудистых и почечных событий, расширяет возможности оптимизации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Профессор М.Б. Анциферов, поблагодарив Е. Мошковича за столь содержательное выступление, задал целый ряд вопросов, касающихся показателей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, стандартов и качества специализированной помощи больным диабетом, их обеспеченности сов-

¹⁰ Federici M.O., Gentilella R., Corcos A. et al. Changing the approach to type 2 diabetes treatment: a comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sulphonylureas across the continuum of care // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021 // <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3434>.

¹¹ Robinson S., Boye K.S., Mody R. et al. Real-world effectiveness of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review // *Diabetes Ther.* 2020. Vol. 11. № 7. P. 1437–1466.

¹² Mody R., Yu M., Nepal B. et al. Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data // *Diabetes Obes. Metab.* 2021. Vol. 23. № 1. P. 106–115.

¹³ Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2019. Vol. 394. № 10193. P. 131–138.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

ременными сахароснижающими препаратами.

Отвечая на вопросы, Е. Мошкович констатировал, что в Израиле в структуре заболеваемости на долю сахарного диабета 2 типа приходится 9,8%. Поскольку в различных учреждениях страны работают всего 230 врачей-эндокринологов, этого явно недостаточно. Помощь пациентам с эндокринологическими заболеваниями также оказывают семейные врачи, прошедшие обуче-

ние. На сегодняшний день в Израиле порядка 63% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют целевые показатели HbA1c, определенные стандартами оказания медицинской помощи, которые разработаны в соответствии с рекомендациями экспертов ADA. Как уже отмечалось, 26% больных получают агонисты рецепторов ГПП-1 по льготной цене, порядка 20% – ингибиторы НГЛТ-2 или ДПП-4. На вопрос профессора М.Б. Анциферова о том,

каким должно быть оптимальное количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию агонистами рецепторов ГПП-1, Е. Мошкович ответил: «Я предпочел, чтобы такую возможность имели как минимум 40% больных с избыточной массой тела. Наметившаяся в последние годы тенденция дает основание надеяться, что со временем такие препараты станут доступны большему количеству пациентов».

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1: анализ данных регистра сахарного диабета по московскому сегменту

По данным Федерального регистра сахарного диабета, представленным Николаем Александровичем ДЕМИДОВЫМ, к.м.н., врачом-эндокринологом городской больницы г. Московский, в 2020 г. в Москве впервые было зафиксировано незначительное уменьшение количества больных. Если в 2019 г. на учете состояло 331,8 тыс., в 2020 г. – 328,1 тыс.

В то же время в 2019–2020 гг. отмечалась тенденция к снижению продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2 типа. В 2019 г. продолжительность жизни среди женщин составила 78,8 года, среди мужчин – 72,1 года, в 2020 г. – 78,2 и 71,9 года соответственно.

У всех больных сохранялась тенденция к повышению частоты случаев развития осложнений диабета, прежде всего сердечно-сосудистых (инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности).

Именно сердечно-сосудистые осложнения составляли большинство в структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Следует также отметить, что в 2020 г. структура смертности претерпела изменения, прежде всего в связи с коронавирусной инфекцией. На ее долю пришлось 9,9% случаев.

Анализ данных регистра в отношении сахароснижающей терапии свидетельствует, что незначительно снизилось количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на инсулинотерапии: с 21,7% в 2018 г. до 21,0% в 2020 г. Одновременно возросло число использующих традиционные пероральные сахароснижающие препараты, в первую очередь метформин. В Москве его принимало 74,8% пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Улучшилась ситуация с обеспечением инновационными препаратами, обладающими дополнительным плейотропным действием, в том числе кардио- и нефропротекцией. В 2020 г. более 65 тыс. (20%) пациентов получали современные препараты (агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2 и ДПП-4), на 1 апреля 2021 г. таковых было уже более 72 тыс. (21,9%).

Агонисты рецепторов ГПП-1 получают 2977 (0,9%) пациентов с СД 2 типа, 1302 из них – комбинацию «ликсисенатид + инсулин гларгин», 753 – дулаглутид, 708 – лираглутид, 158 – эксенатид, 56 – ликсисенатид. В целом 10,2% используют препараты с кардио- и нефропротективными свойствами (агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2).

Реальная потребность в таких препаратах гораздо выше. Доказано, что треть пациентов с сахарным



К.м.н. Н.А. Демидов

диабетом 2 типа уже имеют установленные сердечно-сосудистые заболевания, остальные находятся в группе высокого сердечно-сосудистого риска.

«В алгоритмах оказания медицинской помощи больным диабетом 2019 г., подготовленных экспертами Российской ассоциации эндокринологов, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы в качестве первичной профилактики при наличии сердечно-сосудистых факторов риска и в качестве вторичной профилактики при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний», – подчеркнул выступающий.

Позиция российских экспертов в этом вопросе согласуется с мнением зарубежных коллег. Так, в консенсусе ADA/EASD 2019 г. прописано, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут быть показаны пациентам с сахарным диабетом 2 типа без установленного

XVII Московский съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы»

атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в случае наличия высокого сердечно-сосудистого риска. При этом уточняется, что уровень доказательности использования агонистов рецепторов ГПП-1 для первичной профилактики самый сильный для дулаглутида, но недостаточный для других препаратов данной группы². Основанием для такого вывода прежде всего стали результаты исследования REWIND.

Согласно алгоритмам оказания медицинской помощи больным диабетом 2019 г. Российской ассоциации эндокринологов, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 также рекомендованы больным сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек I–IIIa стадий¹⁴.

Продолжая анализ статистических данных, Н.А. Демидов отметил, что в Москве с 2020 по 2021 г. количество больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличилось. Если в феврале 2020 г. их насчитывалось

51 155 (15,4%), то в феврале 2021 г. – 59 205 (18,0%). Средний возраст пациентов составил 72 года, длительность диабета – более 12 лет, уровень HbA1c – 7,2%. Треть из них (29,7%) получает инсулин и имеет уровень HbA1c 7,8%.

При этом доля больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, использующих кардиопротективные современные препараты, невелика. Однако в 2021 г. в этом вопросе отмечена положительная динамика. В частности, число получающих ингибиторы НГЛТ-2 без инсулинотерапии увеличилось с 5,3% в 2020 г. до 8,9% в 2021 г., в сочетании с инсулинотерапией – с 8,4 до 12,4%. Ситуация с назначением агонистов рецепторов ГПП-1 менее оптимистичная. На сегодняшний день их применяют всего 0,4% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без инсулинотерапии и 0,7% находящихся на инсулинотерапии.

В Москве обеспеченность кардиопротективными препара-

тами больных с несколькими сердечно-сосудистыми заболеваниями также улучшилась. В декабре 2020 г. их использовали 5,36%, в марте 2021 г. – 11,75%.

Завершая выступление, Н.А. Демидов отметил, что доказательства, полученные в отношении способности агонистов рецепторов ГПП-1 не только улучшать гликемический контроль, но и снижать сердечно-сосудистые риски, дают основание рекомендовать их для более широкого использования в диабетологической практике с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа.

Профессор М.Б. Анциферов в свою очередь попросил докладчика на основании данных регистра представить портрет больного сахарным диабетом 2 типа, получающего терапию агонистом рецепторов ГПП-1. По словам Н.А. Демидова, это пациент в возрасте до 60 лет с длительностью диабета до десяти лет и страдающий ожирением.



К.м.н. А.И. Кочетков

На возможностях профилактики сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом с или без сопутствующей сердечной патологии сфокусировал свое выступление Алексей Иванович КОЧЕТКОВ, к.м.н., доцент кафедры терапии

Преимущество агонистов рецепторов ГПП-1: взгляд кардиолога

и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Для детального рассмотрения оптимальных терапевтических подходов докладчик представил клинический случай.

Пациент, 52 года. Страдает сахарным диабетом 2 типа в течение шести лет, ведет малоподвижный образ жизни, диету не соблюдает, курит, употребляет спиртные напитки (пиво). Отягощенная наследственность по материнской линии в отношении сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии (ишемический инсульт). Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия с повышением артериального дав-

ления до 170/100 мм рт. ст., гиперхолестеринемия.

При обследовании: уровень HbA1c – 8,3%, ИМТ – 36 кг/м² (ожирение второй степени), артериальное давление – 155/95 мм рт. ст. (артериальная гипертензия первой степени), ХС – 6,9 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,8 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,7 ммоль/л, триглицериды – 3,2 ммоль/л, расчетная СКФ – 92 мл/мин/1,73 м².

Получает сахароснижающую терапию по следующей схеме: метформин в дозе 1000 мг два раза в день, гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут, а также гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг и лизиноприл в дозе 20 мг.

У пациента нет установленных атеросклеротических сердечно-

¹⁴ Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск, 2019.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистых событий. Однако сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и еще пул факторов позволяют отнести его к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Среди основных патогенетических причин атеросклеротических поражений сосудистого русла при сахарном диабете 2 типа особое место отводится инсулинорезистентности со стимуляцией атерогенеза, снижением жизнеспособности макрофагов, уменьшением роста капиллярной сети в периферических тканях и вазодилатации, на смену которой приходит вазоконстрикция. Такой каскад приводит к проградийентному течению атеросклероза. Гипергликемия способствует повышению ригидности сосудистого русла и скорости пульсовой волны до более 10 м/с. Свой вклад вносят повышение концентрации активных форм кислорода, снижение биодоступности оксида азота, вазоконстрикция, нарушение функции эндотелия, внутриклеточные механизмы. В результате развиваются микро- и макроангиопатии, лежащие в основе атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений¹⁵.

В настоящее время установлено, что интенсивный контроль гликемии характеризуется умеренной пользой в отношении профилактики и развития макрососудистых заболеваний и событий.

Пациентам необходим многофакторный подход, который наряду с изменением образа жизни и контролем гликемии с применением препаратов, обладающих плейотропными эффектами, предусматривает контроль дис-

липидемии, артериальной гипертензии и тромбообразования (по показаниям)¹⁶.

В совместных рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г. отмечено, что лицам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском без специфической терапии можно назначать агонисты рецепторов ГПП-1 или ингибиторы НГЛТ-2 с последующим добавлением метформина при недостижении целевого уровня HbA1c. Если такие пациенты уже получают метформин, следует рассмотреть возможность добавления в схему лечения препаратов указанных выше классов.

Необходимость применения в данной популяции агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 отражена и в руководстве Американской диабетической ассоциации 2021 г., и в алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов 2019 г.

Таким образом, ведущие зарубежные и российские эксперты подчеркивают значимость новых инновационных классов препаратов, в первую очередь агонистов рецепторов ГПП-1, в улучшении прогноза у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. Используемый в клинической практике класс агонистов рецепторов ГПП-1 неоднороден. Одни препараты были разработаны на основе человеческого ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид), другие – молекулы эксендина 4 (эксенатид, ликсисенатид). Как следствие, различие в молекулярной массе, дли-

тельности действия, кратности введения.

В контексте рассматриваемой темы особый интерес представляют плейотропные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 на сосудистую стенку. Прежде всего препараты данного класса влияют на процессы вялотекущего хронического воспаления. Они повышают вазодилатацию, снижают экспрессию молекул адгезии и апоптоз в эндотелиальных клетках, уменьшая выброс провоспалительных цитокинов и формирование пенистых клеток. Немаловажной является способность снижать пролиферацию гладкомышечных клеток в интимае сосудов.

Следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 обладают защитными и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами, часть которых опосредуется влиянием на сосудистую стенку¹⁶.

«В настоящее время продолжают исследования по выявлению новых факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Речь, в частности, идет о толщине эпикардиальной жировой ткани как трансдукторе системных воспалительных заболеваний», – пояснил выступающий. Метаболические и системные воспалительные заболевания могут потенцировать накопление и дисфункцию эпикардиальной жировой ткани, которая служит источником адипоцитокинов и мезенхимальных клеток, что в свою очередь может приводить к развитию фиброза и кардиальной ригидности.

Установлено, что рецепторы ГПП-1 эпикардиальной жировой ткани связаны с генами, участвующими в окислении жирных

¹⁵ Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Дулаглутид: клинические преимущества и вклад в терапию сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 30–40.

¹⁶ Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.

XVII Московский съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы»

кислот и дифференцировке белого жира в бурый. Следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 могут уменьшать местный адипогенез, увеличивать утилизацию жировой ткани и индуцировать дифференцировку бурого жира. Поскольку эпикардальная жировая ткань находится в непосредственной близости от миокарда и коронарных артерий, положительные эффекты активации рецепторов ГПП-1 могут распространяться и на сердечную мышцу.

В связи со сказанным особый интерес могут представлять результаты исследования о влиянии дулаглутида и семиглутида на толщину эпикардальной жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В обеих группах толщина эпикардальной жировой ткани уменьшилась на 20% через 12 недель терапии.

Положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями доказано в ряде исследований.

Однако только в исследовании REWIND продемонстрирована способность препарата данного класса дулаглутида (Трулисити) снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа даже в отсутствие исходной патологии сердечно-сосудистой системы. Популяция исследования REWIND максимально отражала популяцию пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике¹⁷. В исследование включали лиц с подтвержденной сердечно-сосудистой патологией (31%), а также с разным количеством факторов сердечно-сосудистого риска. Всего в нем принял участие 9901 пациент с исходным уровнем HbA1c 7,3%. Медиана наблюдения составила 5,4 года.

Препарат Трулисити в отличие от плацебо снижал частоту достижения комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, на 12%¹³. Кроме того, он обладал более выраженным антигипертензивным эффектом, способствуя достоверному снижению систолического артериального давления в среднем на 1,7 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений на 1,9 в минуту. На фоне лечения Трулисити также уменьшился уровень ХС-ЛПНП.

«В настоящее время препарат Трулисити одобрен для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа с уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или с множественными факторами их развития», – констатировал докладчик.

Возвращаясь к клиническому примеру, А.И. Кочетков отметил, что пациенту, безусловно, требовалась оптимизация терапии, чтобы улучшить прогноз и предупредить развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Прежде всего были определены основные цели лечения: уровень HbA1c менее 7%, артериальное давление менее 130/80 мм рт. ст., снижение массы тела на 5–10%, уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, отсутствие гипогликемий.

Для достижения поставленных целей была скорректирована схема лечения. В нее добавили препарат Трулисити в дозе 1,5 мг, телмисартан в дозе 80 мг, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг.

Таким образом, на сегодняшний день пациент получает гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут (с последующим снижением дозы),

метформин в дозе 2000 мг/сут, Трулисити в дозе 1,5 мг/сут, телмисартан в дозе 80 мг, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг.

Завершая выступление, А.И. Кочетков подчеркнул необходимость назначения агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Один из представителей этого класса – препарат Трулисити доказал эффективность и в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Комментируя выступление, профессор М.Б. Анциферов отметил значимость затронутых проблем, в частности связанных с грамотным выбором сахароснижающего препарата при наличии сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых факторов риска. «Поменяв один препарат на другой, можно дать пациенту шанс выжить. Это стратегически важный подход, который требует дальнейшего экспертного анализа», – уточнил модератор симпозиума.

Заключение

Ведущие зарубежные и российские эксперты отметили большое значение агонистов рецепторов ГПП-1 в улучшении прогноза у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. Особо было отмечено, что применение дулаглутида (препарата Трулисити) на разных этапах сахарного диабета 2 типа позволяет безопасно снижать уровень гликированного гемоглобина, массу тела, артериальное давление, дислипидемию, тем самым улучшая качество и продолжительность жизни пациентов. 🌐

¹⁷ Boye K.S., Riddle M.C., Gerstein H.C. et al. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21. № 6. P. 1299–1304.

НОВАЯ ЦЕНА ОТ
5 118* руб.



Трулисити®

ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО МЕНЬШИМИ УСИЛИЯМИ



показал ВЫСОКУЮ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
в снижении HbA1c до **2,1%**^{1***}



СНИЖЕНИЕ РИСКА
РАЗВИТИЯ больших
СС СОБЫТИЙ на **12%**²



для **99%** ПАЦИЕНТОВ
шприц-ручка «ПРОСТА»
или «ОЧЕНЬ ПРОСТА»
в использовании³

1. Mody R et al. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7:e000884; 2. Gerstein, H. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The LANCET, 2019, VOLUME 394, ISSUE 10193, P121-130; 3. Matfin G et al. J Diabetes Sci Technol. 2015;9:1071-1079.

* Цена в аптеках может отличаться, указанная цена взята на сайте на дату 15.03.2021 <https://003ms.ru/catalog/lekarstvennyye-sredstva/pishhevaritelnaya-sistema-i-obmen-vesh-hstv/trulisi/rastvor-1-5-mg-0-5-ml-4-shpric-ruchki-po-0-5-ml-dlya-inekciy>

** <http://grls.rosminzdrav.ru>, данные на февраль 2021 г.

*** в группе пациентов с исходным HbA1c > 9%

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020.

ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ® Международное (непатентованное) название: дулаглутид. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Препарат Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде: монотерапии у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний; комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета. Для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит, у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы, у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутида в данной возрастной группе). С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН I и II функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или пiogлитазоном прием метформина и/или пiogлитазона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительного самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутида не требуется. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина или производного сульфонилмочевины. Рекомендуется поэтапное снижение дозы инсулина. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто: ≥ 1/10; часто: ≥ 1/100 – < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 – < 1/100; редко: ≥ 1/10000 – < 1/1000; очень редко: < 1/10000; частота не известна (невозможно установить на основании имеющихся данных)). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформином, глимепиридом или метформином и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином плюс пiogлитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. (Пострегистрационный опыт применения, документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови ≤ 3,9 ммоль/л. Только для дулаглутида в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории). ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприц вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа 1 с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных игл. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. СРОК ГОДНОСТИ 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Наименования и адреса производственных площадок: Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия С.П.А.», Италия Виа Грамши, 731-733, 50019 – Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия. За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити®.

Lilly

ООО «Лилли Фарма», Москва, Пресненская наб. д. 10
телефон + 7(495)258-50-01 факс +7(495)258-50-05

трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю