

Дулаглутид – новое в лечении сахарного диабета 2 типа

Н.Э. Хачатурян, Л.В. Егшатын, к.м.н., А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Нане Эдуардовна Хачатурян, nane18@yandex.ru

Для цитирования: Хачатурян Н.Э., Егшатын Л.В., Мкртумян А.М. Дулаглутид – новое в лечении сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 25. С. 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-25-20-28

Сахарный диабет 2 типа является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Поэтому поиск антидиабетических препаратов с минимальным риском развития нежелательных явлений, таких как гипогликемия и прибавка массы тела, продолжается. В 2006 г. на российском рынке появились новые группы сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Оценка клинической эффективности и безопасности в виде моно- и комбинированной терапии свидетельствует об их дополнительных преимуществах. В статье представлены результаты программы международных клинических исследований AWARD агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 дулаглутида.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, инкретины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, дулаглутид, AWARD

Введение

Возрастание популяции больных сахарным диабетом (СД) и частоты развития хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых и почечных, стало одной из актуальных проблем мирового сообщества. Так, с 70-х гг. прошлого века распространенность сахарного диабета 2 типа стремительно увеличивается. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 по 2017 г. количество таких больных повысилось с 108 до 425 млн [1]. Кроме того, по прогнозам экспертов ВОЗ, в 2030 г. патология будет занимать седьмое место среди причин смерти [2].

За последние несколько лет открыты новые патофизиологические механизмы СД 2 типа. В результате существенно изменились методы его диагностики, профилактики и лечения. Речь, в частности, идет о появлении новых аналогов инсулина, классов сахароснижающих препаратов, средств постоянной подкожной инфузии инсулина (помпах), приборов для непрерывного мониторинга гликемии. В то же время до сих пор не дан ответ в отношении приоритетного препарата, который следует добавлять при неудовлетворительной компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином (либо назначить в качестве первого при

невозможности приема метформина). Ясно одно – предпочтение должно быть отдано препаратам с минимальными побочными эффектами.

Необходимо отметить, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в силу ряда преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток, низкий риск гипогликемий, подавление повышенной секреции глюкагона, контроль массы тела) заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2 типа.

Предположение о роли инкретинов в метаболизме впервые было выдвинуто W. Bayliss и E. Starling в 1902 г. [3]. Британские ученые обнаружили, что введение соляной кислоты в желудочно-кишечный тракт стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы за счет гормона, содержащегося в кишечной слизи, и назвали этот гормон «секретин». С. J. Martin описал данное открытие так: «Я случайно присутствовал на их открытии. У анестезированной собаки петля тощей кишки была перевязана с обоих концов, и нервы, иннервирующие ее, были рассечены так, что тощая кишка была связана с остальной частью тела только кровеносными сосудами. При введении небольшого количества слабой соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку отмечалась сек-



реция поджелудочной железы, которая продолжалась в течение нескольких минут. К нашему удивлению, повторное введение соляной кислоты аналогично влияло на секрецию поджелудочной железы. Я помню, как Starling говорил: „Скорее всего это химический рефлекс“. Быстро отрезав еще один участок тощей кишки, он протер ее слизистую оболочку слабым раствором соляной кислоты, отфильтровал и ввел в яремную вену животного. Через несколько мгновений поджелудочная железа ответила гораздо большей секрецией, чем раньше. Это был отличный день» [4].

Через четыре года, в 1906 г., В. Moore и соавт. опубликовали статью «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки» [5]. Ее авторы предположили, что секретин может воздействовать не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы. Ученые выделили экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и назначали его пациентам с глюкозурией. На фоне такого лечения отмечалось снижение глюкозурии, улучшение самочувствия и набор сниженной массы тела. Данный препарат стал предшественником нового класса препаратов – инкретинов.

Термин «инкретин» для обозначения экстракта слизистой оболочки верхнего отдела кишечника, вызывающего снижение гликемии, но не влияющего на экзокринную функцию поджелудочной железы, был введен лишь в 1932 г. J. La Barre. Только через 30 лет Н. Elrick и соавт. (1964 г.) и М. Perley и соавт. (1967 г.) доказали, что при одинаковом уровне гликемии секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в полтора – два раза превышает таковую в ответ на внутривенную инфузию [6, 7]. Так был открыт инкретиновый эффект. Инкретиновая активность – это суммарный эффект активации энтериневой системы, в результате которой повы-

шается стимуляция секреции инсулина при пероральном применении глюкозы по сравнению с внутривенным ее введением.

Инкретины желудочно-кишечного тракта и их антигипергликемические эффекты

В настоящее время выделяют два вида инкретинов: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и ГПП.

ГИП – это первый гормон с инкретиновой активностью. Он был выделен в 1973 г. из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Позднее, в 1983 г., из проглюкагона хомяка выделили последовательность двух ГПП – ГПП-1 и ГПП-2. Однако было доказано, что только ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина, следовательно, обладает инкретиновой активностью. Антигипергликемический эффект ГПП-1 достигается за счет нескольких механизмов действия (рис. 1) [8]:

- глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона (механизм защиты от развития гипогликемических состояний);
- снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды (механизм регуляции постпрандиальной гликемии);
- устранение инсулинорезистентности периферических тканей

(мышц, жировой ткани) и снижение продукции глюкозы печенью;

- воздействие на ядра гипоталамуса, что обеспечивает быстрое насыщение и снижение аппетита;
- благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (снижение артериального давления, увеличение сердечного выброса и улучшение коронарного кровотока).

ГПП-1 оказывает эффекты менее двух минут вследствие быстрой дегидратации и потери инсулиноотропного действия под влиянием сериновой протеазы – дипептидилпептидазы 4. Последняя присутствует во многих органах и тканях [9].

В ряде исследований установлено, что в патогенезе СД 2 типа важную роль играют не только инсулинорезистентность и относительная/абсолютная недостаточность инсулина, но и нарушения, связанные с системой инкретинов. У пациентов с СД 2 типа при проведении глюкозотолерантных тестов инкретиновый эффект отсутствовал или был снижен на 20–30%. Именно поэтому наиболее перспективными для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа признаются препараты, эффекты которых связаны с действием инсулиноотропного гормона ГПП-1. Это резистентные к действию ДПП-4 миметики

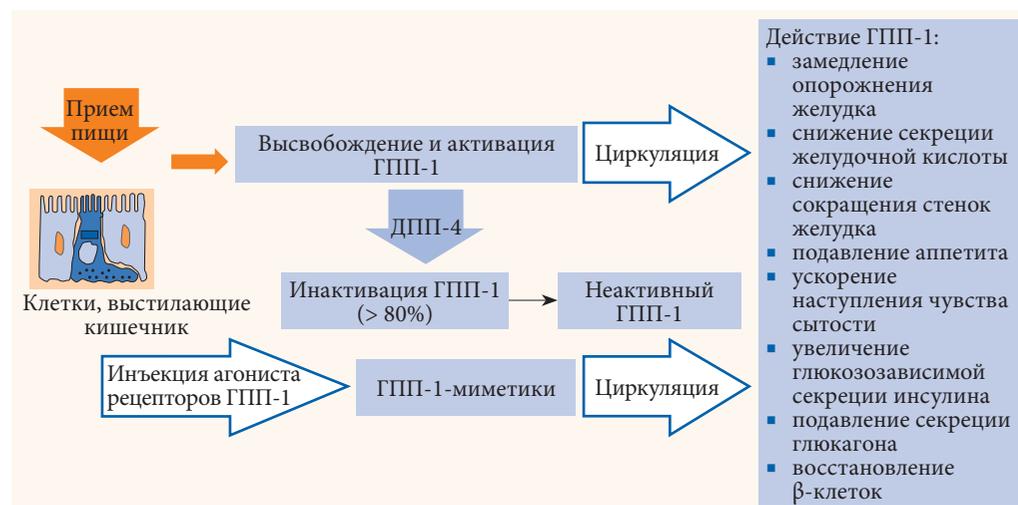


Рис. 1. Гипогликемическое действие ГПП-1

и аналоги ГПП-1 (с 2006 г.), а также ингибиторы ДПП-4 (с 2007 г.).

Агонисты рецепторов глюконоподобного пептида 1

В настоящее время в России зарегистрировано четыре препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1: эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид.

В 2006 г. на российский фармацевтический рынок был выведен первый агонист рецепторов ГПП-1 эксенатид (Баета). Согласно результатам исследований, эксенатид устойчив к воздействию ДПП-4, но период его действия составляет 12 часов, поэтому требуется две инъекции в сутки.

В мае 2010 г. на отечественном фармрынке появился второй пре-

парат данной группы – лираглутид (Виктоза). Это первый человеческий аналог ГПП-1, на 97% гомологичный человеческому ГПП-1. Период действия лираглутида составляет 24 часа, что позволяет вводить его один раз в день [10].

В феврале 2013 г. Еврокомиссия одобрила еще один препарат – ликсисенатид (Ликсумия). Он способен воздействовать как на глюкозу плазмы натощак, так и на постприандиальную гликемию. Однако наибольший эффект продемонстрирован в снижении уровня постприандиальной гликемии [11]. Ликсисенатид также вводится один раз в сутки.

Дулаглутид – четвертый препарат из группы агонистов рецепторов ГПП-1, зарегистрированный в России в 2016 г.

Дулаглутид

Дулаглутид (Трулисити) представляет собой гибридный белок, состоящий из двух идентичных цепей, связанных дисульфидными связями. Каждая цепь содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, который на 90% гомологичен человеческому ГПП-1, связывающий фрагмент, фрагмент тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) (рис. 2) [12].

В молекуле дулаглутида в отличие от молекулы нативного ГПП-1 аланин заменен на глицин в восьмой позиции, вследствие чего достигнута резистентность к ДПП-4. Кроме того, молекула имеет боль-

шой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс. Особенности строения молекулы обеспечивают растворимость формы и увеличивают период полужизни препарата до 4,7 дня. Как следствие, препарат можно вводить один раз в неделю [13].

В России доступны две дозы Трулисити – 0,75 и 1,50 мг/нед. Первая рекомендуется для монотерапии, а также для лечения пациентов старше 75 лет, вторая – в составе комбинированной терапии СД 2 типа.

Исследование эффективности и безопасности

Эффективность и безопасность молекулы дулаглутида оценивались в программе рандомизированных исследований фазы III AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутида] при сахарном диабете). Данная программа состоит из семи клинических исследований (1–6 и 10), в которых препарат применяли как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа. Длительность AWARD составила от 26 до 104 недель (таблица).

Основным критерием эффективности терапии во всех исследованиях AWARD 1–6, 10 было изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) относительно исходного. В исследо-

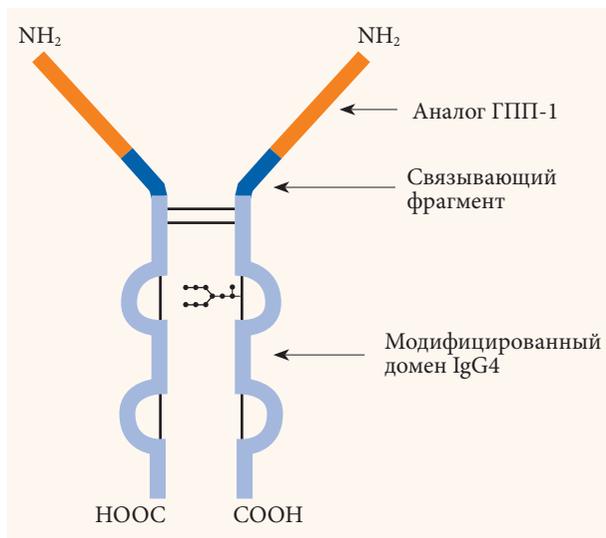


Рис. 2. Структура молекулы дулаглутида

Характеристика исследований AWARD

Исследование	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Количество пациентов, абс. число	Первичная/финальная временная точка, нед.
AWARD-1	Метформин + пиоглитазон	Эксенатид 10 мкг, плацебо	978	26/52
AWARD-2	Метформин + глимепирид	Инсулин гларгин	807	52/78
AWARD-3	Диета и физические нагрузки или пероральные сахароснижающие препараты	Метформин до 2000 мг	807	26/52
AWARD-4	Инсулин лизпро + метформин	Инсулин гларгин	884	26/52
AWARD-5	Метформин	Ситаглиптин 100 мг, плацебо	1098	52/104
AWARD-6	Метформин	Лираглутид до 1,8 мг/сут	599	26/-
AWARD-10	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 + метформин	Плацебо	424	24/-

ваниях AWARD 1–5 дулаглутид продемонстрировал дозозависимую, статистически значимо большую эффективность в отличие от препаратов сравнения и плацебо. Однако в исследовании AWARD-6 дулаглутид не уступал по эффективности агонисту рецепторов ГПП-1 ($p < 0,0001$) (рис. 3).

AWARD-1

AWARD-1 – рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое открытое исследование фазы III в параллельных группах. В нем в течение 52 недель сравнивали эффективность и безопасность дулаглутида, эксенатида и плацебо [14]. На момент включения в исследование 86,2% пациентов, к 52-й неделе 82,9% получали пиоглитазон в дозе 45 мг и метформин в дозе не менее 2500 мг. В исследовании приняли участие 978 пациентов старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ) 23–45 кг/м² и уровнем HbA1c от 7 до 11% на фоне монотерапии (любой пероральный сахароснижающий препарат) или от 7 до 10% на фоне комбинированной терапии. До включения в исследование в течение 12 недель пероральные сахароснижающие препараты были заменены на метформин и пиоглитазон в вышеуказанных дозах. После этого пациенты были рандомизированы на четыре группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, эксенатид 10 мкг два раза в день, плацебо (рис. 4).

Доля достигших целевого показателя HbA1c в группах дулаглутида была значимо больше, чем в группах плацебо и эксенатида. К 26-й неделе наблюдения уровня HbA1c менее 7,0% достигли 78 и 66% получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг соответственно, 52% – эксенатид и 43% – плацебо, уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ – 63, 53, 38 и 24% пациентов соответствующих групп. К 52-й неделе исследования у 52% больных в группе дулаглутида 1,50 мг, 48% – в группе дулаглутида 0,75 мг и 35% в группе эксенатида зафиксировано снижение HbA1c $\leq 6,5\%$ ($p < 0,001$).

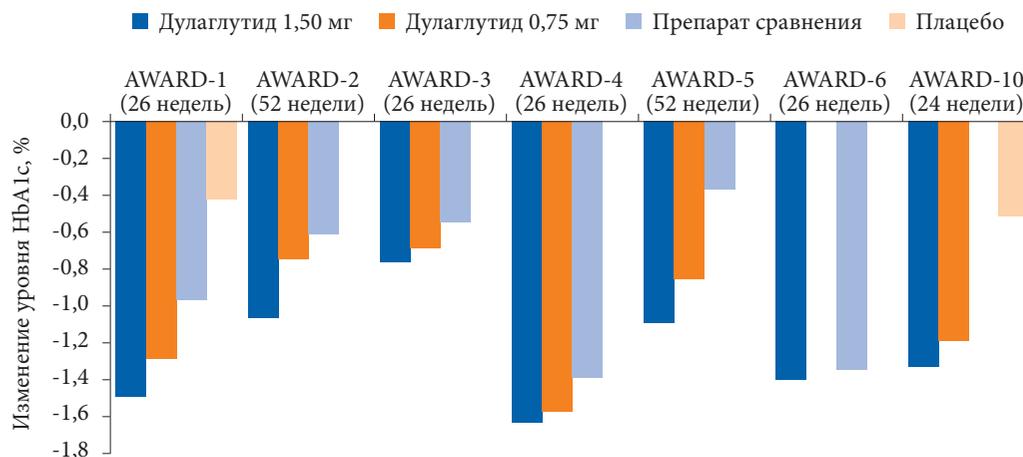


Рис. 3. Изменение уровня HbA1c от исходного в исследованиях AWARD 1–6, 10

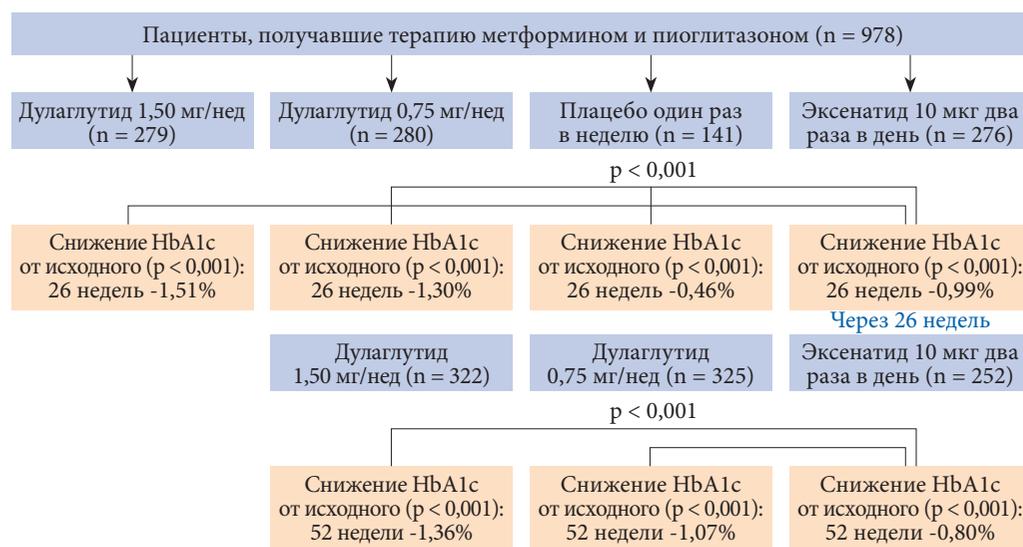


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-1

На фоне терапии дулаглутидом и эксенатидом также зафиксировано достоверное уменьшение массы тела, гликемии натощак и постприандиальной гликемии. Однако дулаглутид в дозе 1,50 мг вызывал более значимое снижение постприандиальной гликемии, чем эксенатид ($p = 0,047$).

AWARD-2

AWARD-2 – открытое исследование не меньшей эффективности в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность дулаглутида у пациентов с СД 2 типа, получавших комбинированную терапию метформин и глимепиридом [15].

В качестве препарата сравнения использовали инсулин гларгин. Продолжительность исследования составила 78 недель.

В исследовании было включено 807 пациентов, не достигших оптимального контроля гликемии (уровень HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 11\%$) при приеме одного, двух или трех пероральных сахароснижающих препаратов, одним из которых был метформин или производные сульфонилмочевины. Период до включения в исследование составил 12 недель. В течение первых двух-трех недель прием пероральных сахароснижающих препаратов был прекращен, начата терапия

метформин и глимепиридом с титрацией доз до > 1500 мг/сут для метформина и ≥ 4 мг/сут для глимеперида.

После включения в исследование пациенты были рандомизированы на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, инсулин гларгин ежедневно (рис. 5).

В группе комбинированной терапии с инсулином гларгин титрация доз последнего проводилась до достижения целевого значения глюкозы плазмы натощак $< 5,6$ ммоль/л.

К 52-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% отмечен у 53 и 37% пациентов, получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг соответственно, а также у 31% применявших инсулин гларгин, уровень HbA1c $\leq 6,5\%$ – у 27, 23 и 14% на комбинированной терапии с дулаглутидом 1,50 мг, дулаглутидом 0,75 мг и инсулином гларгин соответственно.

К концу исследования (78-я неделя) HbA1c снизился до $\leq 6,5\%$ у 28 и 22% пациентов из групп дулаглутид 1,50 и 0,75 мг, у 17% – из группы инсулинотерапии ($p < 0,001$).

Согласно результатам, полученным на 52-й и 78-й неделе, дулаглутид в дозе 1,50 мг превосходил инсулин гларгин не только в отношении снижения HbA1c, но и массы тела. Так, масса тела в группе дулаглутид уменьшилась на 1,96 кг, в группе инсулинотерапии – увеличилась на 1,28 кг ($p < 0,001$).

AWARD-3

AWARD-3 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое открытое исследование фазы III, проведенное в параллельных группах. В нем оценивалась монотерапия дулаглутидом в дозах 1,50 и 0,75 мг и метформин в дозах 1500–2000 мг/сут у пациентов на ранних стадиях СД 2 типа. Ранее эти больные находи-

лись на диетотерапии или получали один пероральный сахароснижающий препарат в дозе меньшей или равной 50% от максимальной рекомендованной [16].

За две недели до начала исследования прием всех пероральных сахароснижающих препаратов был прекращен.

В исследование было включено 807 пациентов старше 18 лет с уровнем HbA1c от 6,5 до 9,5%. Их рандомизировали на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, метформин 1500–2000 мг/сут (рис. 6).

В конце исследования уровень HbA1c в группах дулаглутид снизился более выраженно, чем в группе метформина. Доля достигших целевых показателей HbA1c ($< 7,0$ и $\leq 6,5\%$) также была больше в группах дулаглутид.

Снижение массы тела в группах дулаглутид 1,50 мг и метформина оказалось сопоставимым – -1,9 и -2,2 кг соответственно. В группе дулаглутид 0,75 мг эффект в отношении массы тела был достоверно меньше – -1,1 кг ($p < 0,05$ по сравнению с терапией метформин).

AWARD-4

AWARD-4 – открытое исследование фазы III продолжительностью 52 недели. В нем эффективность и безопасность дулаглутид (1,50 или 0,75 мг), вводимого один раз в неделю, сравнивали с таковыми базального инсулина гларгин. Оба вида терапии комбинировали с прандиальным инсулином лизпро с или без метформина [17]. В исследование было включено 884 пациента старше 18 лет, не достигших оптимального контроля гликемии (уровень HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 11\%$) на фоне инсулина лизпро с или без приема пероральных сахароснижающих препаратов.

Прием всех пероральных сахароснижающих препаратов прекращался до начала исследования за исключением метформина в минимальной дозе 1500 мг/сут. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на три группы: дула-

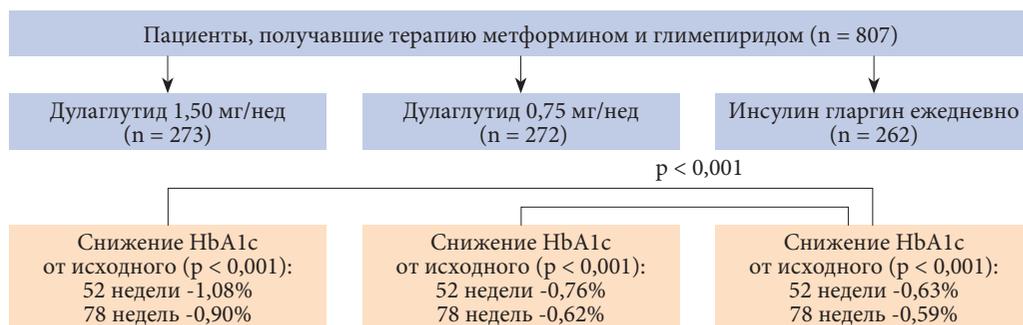


Рис. 5. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-2

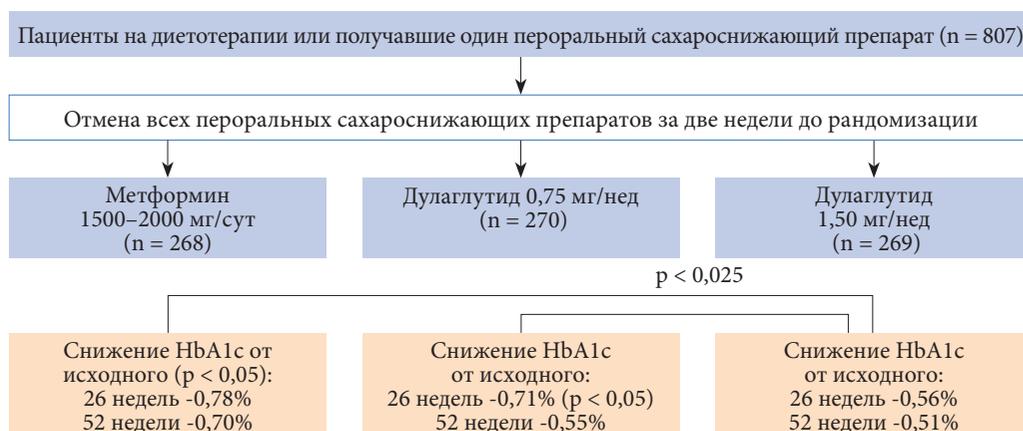


Рис. 6. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-3

глутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, инсулин гларгин ежедневно (рис. 7).

К 26-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут у 68 и 69% пациентов, получавших комбинированную терапию с дулаглутидом 1,50 и 0,75 мг, и у 57% больных на инсулинотерапии с метформином. К этому моменту времени HbA1c \leq 6,5% зафиксирован у 48, 43 и 38% пациентов из групп дулаглутида 1,50 мг, дулаглутида 0,75 мг и инсулина гларгин соответственно. К 52-й неделе исследования у 37% пациентов группы дулаглутида 1,50 мг, 35% – группы дулаглутида 0,75 мг и 30% – группы инсулина гларгин HbA1c снизился до 6,5% и менее. Анализ результатов 26-й и 52-й недели терапии показал, что дулаглутид в дозе 1,50 мг/нед превосходил инсулин гларгин не только в отношении снижения уровня HbA1c, но и массы тела. У пациентов на комбинированной терапии с дулаглутидом 1,50 мг масса тела уменьшилась на 0,35 кг. В группе инсулина гларгин наблюдалась противоположная тенденция – увеличение массы тела на 2,89 кг ($p < 0,001$).

AWARD-5

AWARD-5 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 104 недели, в котором оценивали эффективность и безопасность дулаглутида 1,50 или 0,75 мг, вводимого один раз в неделю, ситаглиптина 100 мг и плацебо у пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии на терапии метформином (как в виде монотерапии, так и в комбинации с другим пероральными сахароснижающими препаратами) [18].

В исследование было включено 1098 пациентов старше 18 лет с ИМТ 25–40 кг/м² и уровнем HbA1c от 8,0 до 9,5%, не получавших терапии пероральными сахароснижающими препаратами, и уровнем HbA1c от 7,0 и до 9,5% на монотерапии метформином или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

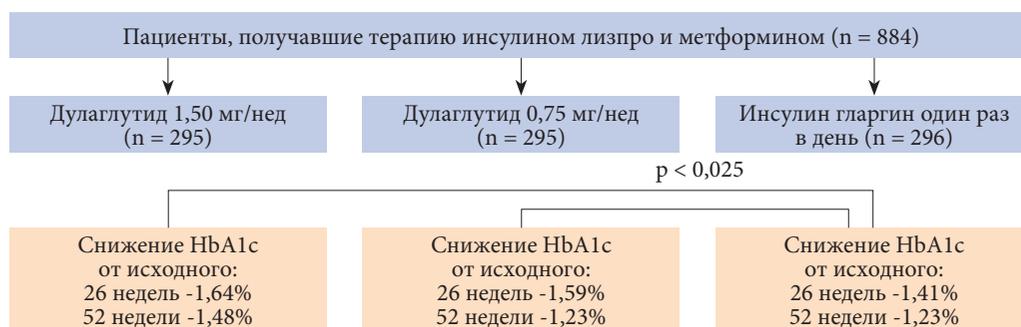


Рис. 7. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-4

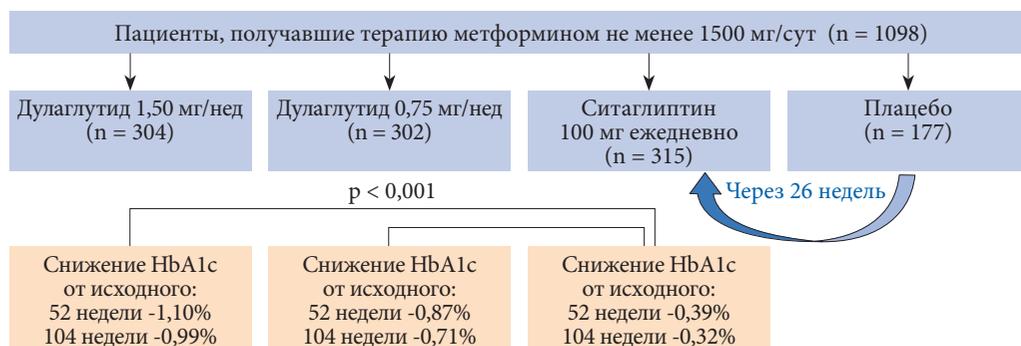


Рис. 8. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-5

Исследование состояло из вводного периода длительностью до 11 недель, в течение которых суточную дозу метформина титровали до \geq 1500 мг с отменой других пероральных сахароснижающих препаратов минимум за шесть недель до рандомизации.

После включения пациентов в исследование их рандомизировали на четыре группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, ситаглиптин 100 мг ежедневно и плацебо (рис. 8).

Пациентов группы плацебо через 26 недель переводили на терапию ситаглиптином в слепом режиме [19].

К 52-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут у 58 и 49% пациентов групп дулаглутида 1,50 и 0,75 мг, у 33% пациентов группы ситаглиптина. Достоверное снижение HbA1c \leq 6,5% было выявлено у 42, 29 и 19% получавших комбинированную терапию метформином с дулаглутидом 1,50 мг, с дулаглутидом 0,75 мг и ситаглиптином соответственно ($p < 0,001$). Достигнутые

результаты по HbA1c \leq 6,5% сохранялись до конца исследования (до 104-й недели) у 39% пациентов из группы дулаглутида 1,50 мг, 24% – группы дулаглутида 0,75 мг и 14% больных группы ситаглиптина. Полученные результаты свидетельствовали о долгосрочной эффективности препарата дулаглутид.

На фоне терапии дулаглутидом выявлено более выраженное и достоверное снижение средней массы тела, чем на фоне применения ситаглиптина. Так, у получавших дулаглутид 1,50 мг масса тела уменьшилась на 2,88 кг, дулаглутид 0,75 мг – на 2,39 кг, ситаглиптин – на 1,75 кг.

AWARD-6

AWARD-6 – рандомизированное открытое исследование продолжительностью 26 недель, проведенное для доказательства не меньшей эффективности терапии дулаглутидом, вводимым один раз в неделю подкожно в дозе 1,5 мг, чем терапия лираглутидом, вводимым подкожно один раз в день

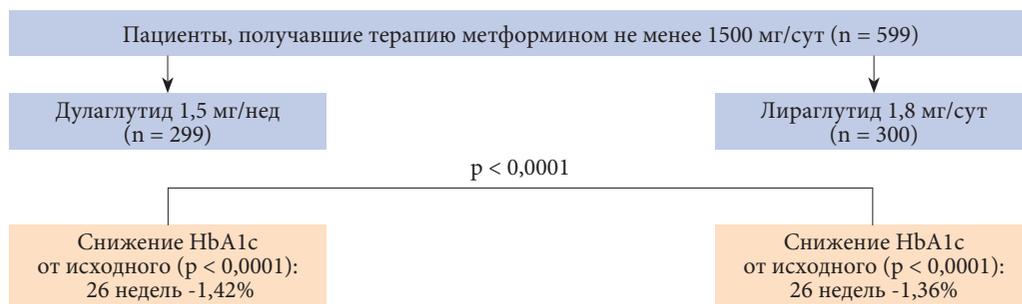


Рис. 9. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-6

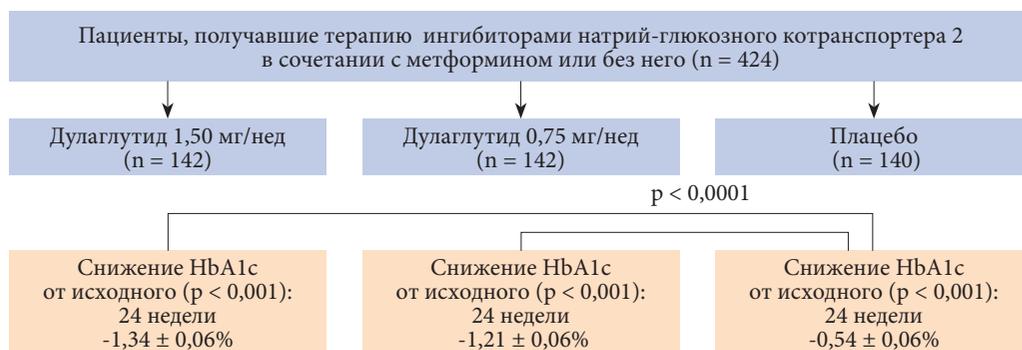


Рис. 10. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-10

в дозе 1,8 мг, у пациентов, которые не достигали оптимального гликемического контроля на фоне терапии метформином [20].

В исследование было включено 599 пациентов старше 18 лет. ИМТ – $\leq 45 \text{ кг/м}^2$, уровень HbA1c – от ≥ 7 до $\leq 10\%$.

Участников исследования рандомизировали на две группы: дулаглутид 1,5 мг/нед, лираглутид 1,8 мг/сут (рис. 9).

По истечении 26 недель зафиксировано сопоставимое снижение как глюкозы плазмы натощак (-1,8 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,4 ммоль/л в группе лираглутида), так и постпрандиальной гликемии (-2,56 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,43 ммоль/л в группе лираглутида). Количество пациентов, достигших целевых показателей HbA1c $< 7,0$ и $\leq 6,5\%$, было сопоставимым в двух группах. В обеих группах наблюдалось снижение массы тела. На терапии метформином с дулаглутидом таковая уменьшилась на 2,90 кг, с лираглутидом – на 3,61 кг ($p < 0,0001$).

AWARD-10

Одно из самых последних исследований по оценке эффективности и безопасности дулаглутида – исследование AWARD-10.

AWARD-10 – двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III продолжительностью 24 недели. В нем сравнивали дулаглутид в дозе 1,50 или 0,75 мг, вводимый один раз в неделю, с плацебо у пациентов, у которых терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 в сочетании с метформином (n = 403) или без него (n = 21) не обеспечивала достаточного контроля гликемии [21].

В исследование было включено 424 пациента с СД 2 типа старше 18 лет. ИМТ – $\leq 45 \text{ кг/м}^2$, уровень HbA1c – от $\geq 7,0$ до $\leq 9,5\%$.

Больных рандомизировали на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, плацебо (рис. 10).

К 24-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% отмечен у 71 и 60% пациентов, получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг, у 32% пациентов, получавших плацебо.

При этом уровень HbA1c $\leq 6,5\%$ зафиксирован у 50, 38 и 14% больных соответственно ($p < 0,0001$).

К 24-й неделе среднее снижение массы тела относительно исходных значений в группе дулаглутида 1,50 мг было больше, чем в группе плацебо – -3,1 против -2,1 кг ($p = 0,028$). Значимых различий в изменении массы тела у пациентов, получавших дулаглутид в дозе 0,75 мг и плацебо, не отмечено.

Вданном исследовании также изучалось изменение концентрации глюкогона натощак. Применение дулаглутида в обеих дозах приводило к снижению секреции глюкогона – -2,1 пмоль/л в группе дулаглутида 1,50 мг и -1,5 пмоль/л в группе дулаглутида 0,75 мг ($p < 0,001$). Однако по сравнению с плацебо оно было более значительным в группе дулаглутида 1,50 мг ($p < 0,05$).

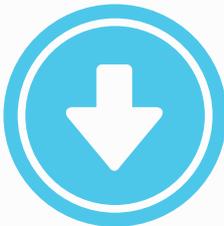
Наиболее частые нежелательные явления в программе клинических исследований AWARD были со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота и диарея. Они были преимущественно легкой или средней степени тяжести и носили временный характер.

Безопасность препарата в отношении гипогликемии также доказана в AWARD. Так, по безопасности применение дулаглутида сравнимо с использованием метформина, ситаглиптина, лираглутида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 и более безопасно по сравнению с лечением базальным инсулином в составе разных схем терапии.

Заключение

Эффективность и безопасность дулаглутида были доказаны в программе клинических исследований AWARD как в монотерапии, так и в составе наиболее часто используемых комбинаций сахароснижающих препаратов. Преимуществом данного препарата является режим введения – один раз в неделю, что позволяет улучшить качество жизни пациентов. Терапия дулаглутидом сопровождается клинически значимым снижением массы тела. Кроме того, такое лечение характеризуется низким риском развития гипогликемических состояний. ☺

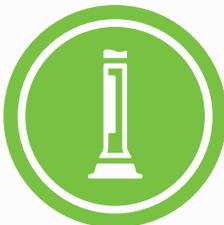
Трулисити – единственный агонист рецепторов ГПП-1, который сочетает в себе:



Значительное снижение **HbA1c** в прямых сравнительных исследованиях¹



Введение 1 раз в неделю¹



Уникальная шприц-ручка

Lilly

трулисити™
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трулисити

Регистрационный номер: ЛП-003682

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ™

Международное (непатентованное) название: Дулаглутид

Показания к применению: препарат Трулисити™ показан у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения гликемического контроля в виде: монотерапии, комбинированной терапии, в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые нарушения функции почек; хроническая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; детский возраст до 18 лет. С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте; у пациентов в возрасте 75 лет и старше. **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 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. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции или терминальной стадией почечной недостаточности применение дулаглутида не рекомендовано. Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется. 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: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$). 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 пioglitazon), 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#. (#)Постмаркетинговый опыт применения. *Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ 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. Шприц встраивает 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. Наименования и адреса производственных площадок Производства готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США Эли Лилли энд Компани, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США Эли Лилли Италия С.П.А., Италия Виа Грамози, 731-733, 50019 – сто-Фьорентино (Флоренция), Италия Представительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити. Информация предназначена для медицинских специалистов.

Литература

1. *International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS. 8th ed.* // www.idf.org/diabetesatlas.
2. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3. № 11. ID e442.
3. *Bayliss W., Starling E.* The mechanism of pancreatic secretion // *J. Physiol.* 1902. Vol. 28. № 5. P. 325–353.
4. ERNEST HENRY STARLING, C.M.G., M.D., F.R.S. // *Br. Med. J.* 1927. Vol. 1. № 3462. P. 900–906.
5. *Moore B.* On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane // *Biochem. J.* 1906. Vol. 1. № 1. P. 28–38.
6. *Elrick H., Stimmler L., Hlad C., Arai Y.* Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964. Vol. 24. P. 1076–1082.
7. *Perley M.J., Kipnis D.M.* Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* 1967. Vol. 46. № 12. P. 1954–1962.
8. *Garber A.* Glucagon-like peptide-1 – based therapies: new developments and emerging data // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. Suppl. 3. P. 22–35.
9. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 23. С. 1410–1415.
10. *Garber A.J., Henry R., Ratner R. et al.* Monotherapy with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, provides sustained reductions in A1c, FPG, and weight compared with glimepiride in type 2 diabetes: LEAD-3 mono 2-year results // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. Suppl. 1. P. A42. Abstr. 162-OR.
11. *Kapitza C., Forst T., Coester H.V. et al.* Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 7. P. 642–649.
12. *Thompson A.M., Trujillo J.M.* Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes // *Ann. Pharmacother.* 2015. Vol. 49. № 3. P. 351–359.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата дулаглутид // www.rlsnet.ru/tn_index_id_90812.htm.
14. *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.
15. *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.
16. *Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F. 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.
17. *Blonde L., Jendle J., Gross J. et al.* Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2057–2066.
18. *Weinstock R.S., Guerci B., Umpierrez G. et al.* Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with types 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 9. P. 849–858.
19. *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.
20. *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.
21. *Ludvik B., Frías J.P., Tinahones F.J. et al.* Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 370–381.

Dulaglutide – New in the Treatment of Type 2 Diabetes

N.E. Khachaturyan, L.V. Yegshatyan, PhD, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Nane E. Khachaturyan, nane18@yandex.ru

Type 2 diabetes is one of the most common non-infectious diseases. Therefore, it continues the search for antidiabetic drugs with adverse events minimal risk, such as hypoglycemia and weight gains. In 2006, new groups of hypoglycemic drugs appeared on the Russian market – dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Evaluation of clinical efficacy and safety in the form of mono- and combination therapy shows their additional benefits. The article presents the results of the AWARD program of international clinical research of glucagon-like peptide 1 agonist receptor – dulaglutide.

Key words: diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, incretins, receptor agonists glucagon-like peptide 1, dulaglutide, AWARD