



ФГБОУ ВО  
«Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова»

# Дулаглутид – эффективный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание, которое ассоциируется с развитием тяжелых осложнений. В статье рассмотрены причины неудовлетворительной эффективности терапии, основные патогенетические механизмы СД 2 типа, новые патофизиологически обоснованные подходы к его лечению, предполагающие, в частности, применение препаратов с эффектами инкретинов. К таковым относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1). Представлены также результаты Программы международных клинических исследований фазы III AWARD дулаглутида (Трулисити) – первого в России АР ГПП-1 с режимом применения один раз в неделю.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инкретин-направленная терапия, дулаглутид, гликированный гемоглобин, гипогликемия, масса тела, приверженность лечению

Стремительное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. Заболевание ассоциируется с преждевременной инвалидизацией и высокой смертностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Однако установлено, что частоту указанных событий можно существенно сократить благодаря достижению гликемии, близкой к норме [1–3].

На сегодняшний день целью фармакотерапии СД 2 типа является снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений посредством достижения целевых параметров гликемического контроля. Однако в клинической практике добиться компенсации СД 2 типа бывает достаточно сложно.

Многие пациенты не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c): примерно у половины указанный показатель составляет более 7,0%, у трети – 7,5% и выше [4, 5]. Среди причин неудовлетворительного контроля заболевания указывают позднее начало фармакотерапии и ее интенсификации и использование недостаточно эффективных схем лечения [6]. Серьезную проблему представляют нежелательные эффекты сахароснижающей терапии. Один из них – гипогликемические состояния. Риск их развития является дополнительным препятствием для достижения метаболического контроля. Второй – увеличение массы тела, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [7]. Большинство пациентов с СД 2 типа имеют избы-

точную массу тела, которая со временем, как правило, увеличивается. Недостижение целевых значений гликемии также обусловлено недостаточной приверженностью пациентов назначенной терапии [8, 9]. Хроническая гипергликемия усугубляет ряд взаимосвязанных патофизиологических состояний. Речь, в частности, идет о нарушении функции бета-клеток, ухудшении чувствительности к инсулину, повышении гепатической продукции глюкозы, сопровождающемся неадекватно высокими уровнями глюкагона.

До недавнего времени основными патофизиологическими механизмами гипергликемии считались инсулинорезистентность и снижение секреции инсулина вследствие нарушения функции и/или уменьшения массы бета-клеток поджелудочной железы. В настоящее время принята концепция мультифакторного патогенеза СД 2 типа (рис. 1) [10]. Это служит обоснованием назначения такой фармакотерапии, которая бы одновременно воздействовала на различные нарушения, обладала высоким сахароснижающим потенциалом и поддерживала оптимальный контроль гликемии по мере прогрессирования заболевания [10]. С учетом новых данных о патофизиологии данного состояния, влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогрессирования заболевания разработаны принципиально новые сахароснижающие препараты [11, 12]. К таковым относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1



(АР ГПП-1). Данные препараты воздействуют на максимальное количество звеньев патогенеза СД 2 типа и обладают хорошим профилем безопасности [13, 14]. Результаты исследований АР ГПП-1 свидетельствуют о потенциальных преимуществах препаратов этой группы в отношении прогноза заболевания.

### Физиологические эффекты ГПП-1

Энтероинсулярная ось имеет важное значение в регуляции углеводного обмена. Эффекты инкретинов являются неотъемлемой составляющей поддержания гомеостаза глюкозы (рис. 2). Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, – ГПП-1 и глюкозозависимым инсулиноотропным полипептиде. Установлено, что инкретины ответственны за 60–70% секреции инсулина в постпрандиальный период [11, 15]. Их инсулинотропный эффект проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови. Считается, что пептиды активируют накопление инсулина в бета-клетках. Они способствуют активации транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [15].

ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах, протекающих в тканях поджелудочной железы и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: головного мозга, сердца, сосудов, костей и др. (рис. 2). ГПП-1 контролирует скорость опорожнения желудка, связываясь со специфическими рецепторами в головном мозге и стимулируя парасимпатические нервы. Это позволяет снизить экскурсию глюкозы в постпрандиальном периоде [14, 16].

Кроме того, ГПП-1 является анорексигенным гормоном. Его действие аналогично действию альфа-меланоцитстимулирующего гормона, пептида YY3-36 и антагонистов таких анорексигенных гормонов, как грелин, нейропептид Y. ГПП-1 воздействует на гипоталамические ядра, что способствует быстрому

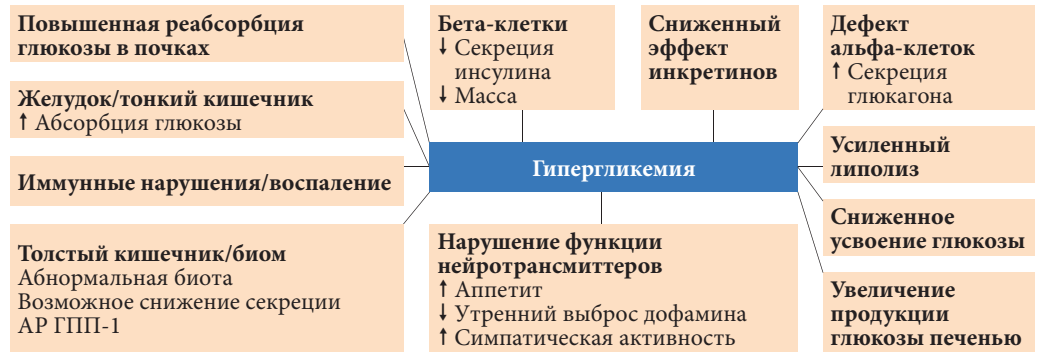


Рис. 1. Мультифакторный патогенез СД 2 типа

появлению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи и, как следствие, массы тела [11].

Снижение эффектов инкретинов уже на стадии предиабета приводит к гипергликемии. Оно может быть обусловлено нарушением секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом или нечувствительностью рецепторов клеток к инкретинам [12, 16].

### Инкретин-направленная терапия

Создание и внедрение в клиническую практику инкретин-направленной терапии стало поворотным моментом в лечении СД [17, 18]. Согласно российским алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД использование АР ГПП-1 допускается на всех этапах лечения как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, в том числе с инсулином, – в зависимости от исходного уровня HbA1c [2].

К преимуществам препаратов данного класса помимо высокой сахароснижающей активности относятся низкий риск развития гипогликемических состояний, снижение массы тела, артериального давления, а также потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток поджелудочной железы [14, 16].

Однако в клинической практике нередко возникают сложности проведения терапии АР ГПП-1. Они обусловлены главным образом необходимостью ежедневных инъекций препарата. Это в свою очередь уменьшает приверженность пациентов назначенному лечению и, как следствие, ухудшает его эффект



Рис. 2. Физиологические эффекты ГПП-1

[8]. Поэтому важным шагом стало создание пролонгированных форм АР ГПП-1.

### Клинические возможности дулаглутида

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат дулаглутида (Трулисити). Это первый зарегистрированный в России препарат для лечения СД 2 типа, который применяется один раз в неделю независимо от приема пищи. Молекула дулаглутида состоит из двух идентичных цепей [19] с дисульфидными связями. Каждая цепь содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, ковалентно связанного с фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) с помощью небольшой полипептидной цепи (рис. 3). Часть дулаглутида,

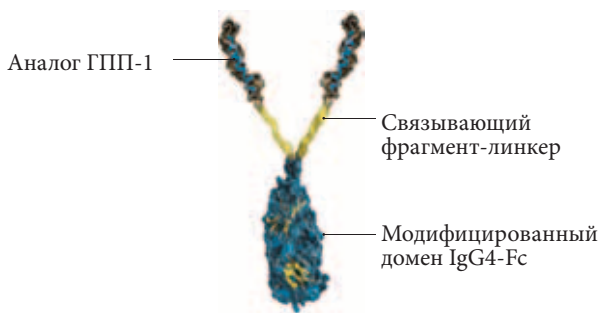


Рис. 3. Структура дулаглутида

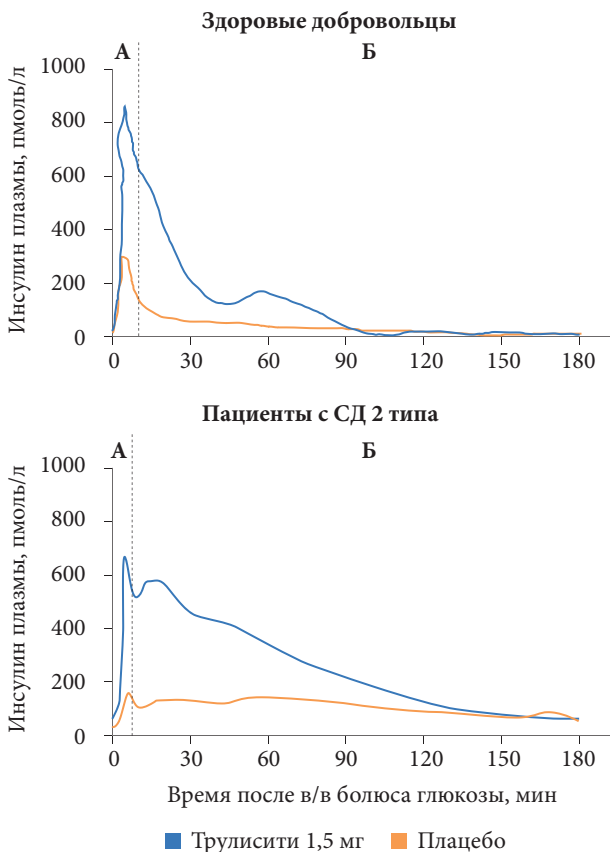


Рис. 4. Восстановление первой фазы секреции инсулина (А) и улучшение второй фазы секреции инсулина (Б) на фоне терапии Трулисити

которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична человеческому ГПП-1 [12]. Разработка дулаглутида преследовала следующие цели:

- ✓ увеличить длительность действия и сохранить необходимую инкретиновую активность;
- ✓ обеспечить хорошую растворимость препарата;
- ✓ уменьшить иммуногенность молекулы.

Особенности строения молекулы Трулисити обеспечивают увеличение периода полувыведения до 4,7 дня. В результате упрощается схема применения препарата – подкожное введение один раз в неделю [21]. Пролонгированное действие дулаглутида обусловлено несколькими особенностями структуры молекулы. Благодаря замене аланина на глицин в восьмой позиции аналога ГПП-1 достигнута устойчивость к расщеплению дипептидиллептидазой 4. Вследствие ковалентного соединения двух молекул аналога ГПП-1 с тяжелой цепью человеческого IgG4-Fc молекула имеет большой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс [12, 21]. Улучшение связывания с рецепторами достигнуто оптимизированным аминокислотным линкером.

Дулаглутид отличает сохранение устойчивости в растворимой форме. Улучшение растворимости достигнуто путем замены в 22-й позиции глицина аминокислоты на глутаминовую кислоту в ГПП-1, а также путем соединения с Fc-фрагментом IgG4.

Молекула дулаглутида обладает низкой иммуногенностью. Поскольку Fc-фрагмент IgG4 является частью антитела и ответствен за многие иммунные реакции с участием антител, для уменьшения иммуногенности и опосредованных антителами иммунных реакций используемый Fc-фрагмент был модифицирован. Снижение иммуногенности также было достигнуто в ходе аминокислотных замещений в молекулах ГПП-1 [19, 21].

После подкожного введения максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) дулаглутида в плазме наблюдается через 48 часов. Равновесная концентрация в плазме – через две – четыре недели терапии дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед. Концентрации после подкожного введения однократной дозы дулаглутида в область живота, бедра или плеча были сопоставимыми [21].

Исследование фармакодинамики дулаглутида показало, что у пациентов с СД 2 типа восстанавливалась первая фаза секреции инсулина до значений у здоровых лиц, получав-

ших плацебо, и улучшалась вторая фаза секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение глюкозы (рис. 4) [22]. В исследовании также отмечено, что при однократном введении дулаглутида в дозе 1,5 мг увеличивалась максимальная секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы и улучшалась функция бета-клеток по сравнению с применением плацебо. В России доступны две дозы Трулисити: 0,75 и 1,5 мг/нед. Первая рекомендуется для монотерапии, а также для пациентов старше 75 лет, вторая – в составе комбинированной терапии СД 2 типа [21].

### Программа международных клинических исследований дулаглутида фазы III (AWARD)

Эффективность, безопасность и переносимость дулаглутида подтверждены результатами нескольких масштабных клинических исследований (КИ) AWARD длительностью от 26 до 104 недель (табл. 1) [12]. В исследовании был включен 5171 пациент с СД 2 типа, 3136 из них получали дулаглутид. Количество мужчин – 51%. Средний возраст участников составил 56 лет (доля лиц 75 лет и старше – 2%), средняя продолжительность заболевания – 8 лет.

Эффективность Трулисити была продемонстрирована как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) и инсулином (с метформином или без него). В КИ сравнивалась терапия Трулисити с приемом плацебо, терапией метформином, ситаглиптином, эксенатидом (применялся два раза в сутки), лираглутидом и инсулином гларгин.

Дизайн КИ был построен таким образом, чтобы показать не меньшую эффективность Трулисити относительно препарата сравнения в снижении уровня HbA1c (первичная конечная точка), а в дальнейшем его преимущество по данному показателю.

За основной критерий эффективности во всех исследованиях принято изменение HbA1c относительно исходного уровня в первоначальной





временной точке – к 26-й или 52-й неделе. Оценивались также изменение HbA1c от исходного уровня в финальной временной точке, доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c, глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, массы тела и других показателей [23–29]. Плацебоконтролируемые исследования проводились в двойном слепом режиме для двух доз дулаглутида – 0,75 и 1,5 мг [27]. Пациентам, включенным в исследования AWARD-1, -2, -4 и -5, сначала была подобрана оптимальная терапия фоновыми ПСП в максимально переносимой или эффективной дозе, после чего их состояние стабилизировали в течение 9–12 недель вводного этапа [23, 25, 26, 29].

В связи с невозможностью скрыть во время титрации дозы препаратов исследования с базальным инсулином (AWARD-2 и -4) [23, 25] и эксенатидом (AWARD-1) [29] были открытыми. Сравнение с лираглутидом (AWARD-6) также проводилось в открытом режиме, так как шприц-ручки не были коммерчески доступны [24].

Во всех исследованиях дулаглутид показал клинически значимое улучшение контроля гликемии (рис. 5). При этом лечение дулаглутидом было эффективным вне зависимости от схемы терапии [12].

### Эффективность в виде монотерапии

Применение дулаглутида в монотерапии изучали в исследовании AWARD-3. Его продолжительность составила 52 недели. В качестве препарата сравнения выбрали метформин [27]. В отношении снижения уровня HbA1c дулаглутид в дозах 1,5 или 0,75 мг один раз в неделю оказался эффективнее метформина в дозе 1500–2000 мг/сут. Через 26 недель терапии во всех группах зафиксировано значимое снижение значений HbA1c (-0,78% в группе дулаглутида 1,5 мг, -0,71% в группе дулаглутида 0,75 мг, -0,56% в группе метформина,  $p < 0,025$ ). При этом терапия дулаглутидом в дозе 1,5 мг или 0,75 мг один раз в неделю ассоциировалась с большим числом пациентов, достигших целевого показателя HbA1c  $< 7,0$  и  $\leq 6,5\%$ .

Таблица 1. Характеристика исследований AWARD

Исследование	Количество пациентов (ITT), абс.	Тип терапии	Фоновая терапия	Препарат сравнения	Первичная/финальная конечная точка, нед
AWARD-3*	807	Монотерапия	–	Метформин	26/52
AWARD-5*	1098	Комбинация двух препаратов	Метформин	Ситаглиптин	52/104
AWARD-6**	599	Комбинация двух препаратов	Метформин	Лираглутид	26/–
AWARD-1*	976	Комбинация трех препаратов	Метформин + пиоглитазон	Эксенатид (два раза в неделю)	26/52
AWARD-2*	807	Комбинация трех препаратов	Метформин + глимепирид	Инсулин гларгин	52/78
AWARD-4*	884	Более сложные схемы инсулинотерапии	Инсулин лизпро ± метформин	Инсулин гларгин	26/52

\* Дозы дулаглутида – 1,5 и 0,75 мг в неделю.

\*\* Доза дулаглутида – 1,5 мг в неделю.

Примечание. ITT (intent-to-treat) – популяция пациентов в соответствии с изначально назначенным лечением.

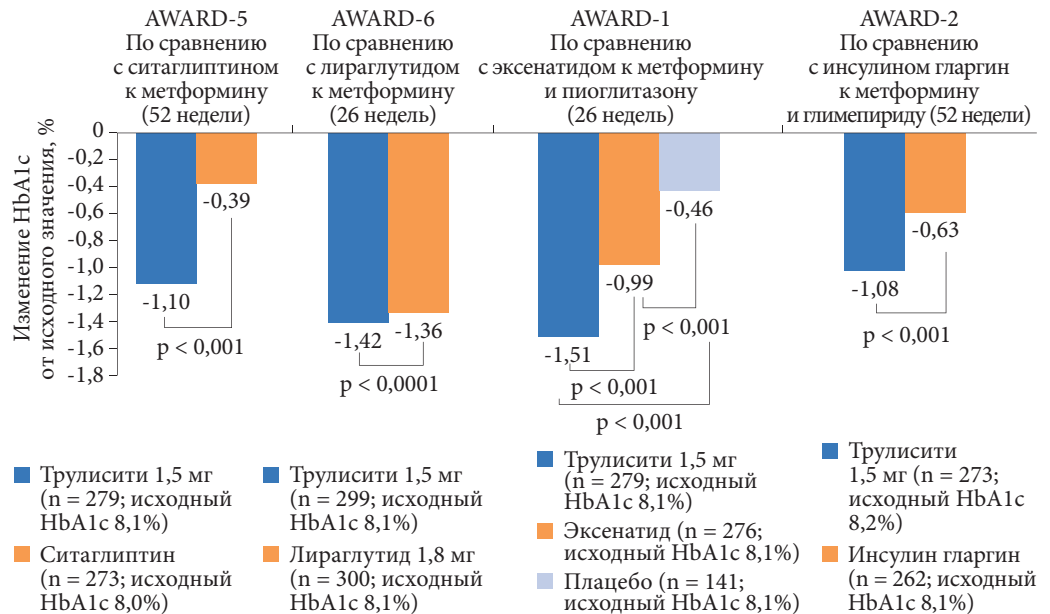


Рис. 5. Снижение HbA1c во всех прямых сравнительных исследованиях Трулисити

### Эффективность

в составе комбинированной терапии. Безопасность и эффективность дулаглутида оценивали в плацебо-контролируемом и активно контролируемом клиническом исследовании AWARD-5 (ситаглиптин 100 мг/сут). Продолжительность исследования – 104 недели. Все препараты применяли в комбинации с метформином [26]. В исследовании приняли участие пациен-

ты с СД 2 типа в возрасте от 18 до 75 лет с индексом массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м<sup>2</sup>. Продолжительность заболевания составляла  $\geq 6$  месяцев. У всех участников отмечался неудовлетворительный контроль гликемии – HbA1c от  $> 8,0$  до  $\leq 9,5\%$  на фоне немедикаментозной терапии; от  $\geq 7,0$  до  $\leq 9,5\%$  на фоне монотерапии ПСП или комбинированной терапии (метформин в сочетании с другим ПСП).

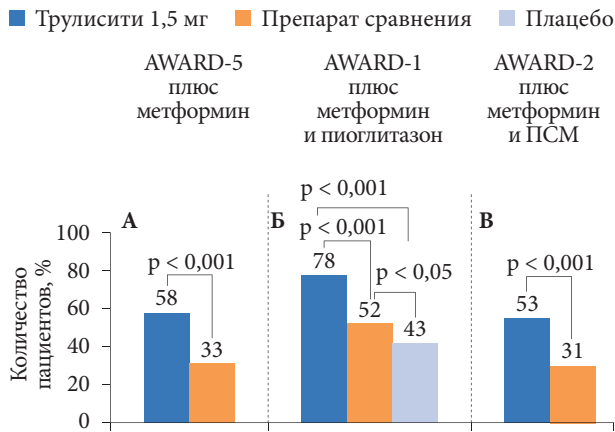
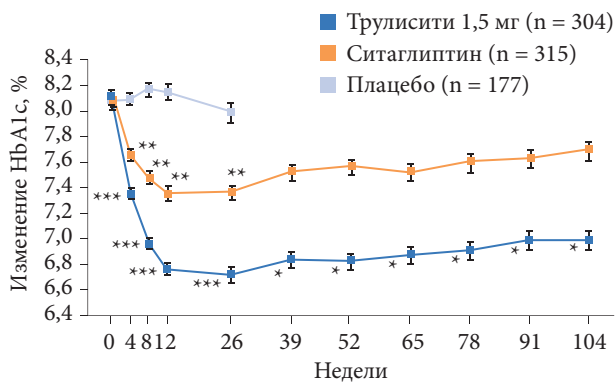


Рис. 6. Частота достижения целевого уровня HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5% в исследованиях AWARD на фоне терапии дулаглутидом и препаратами сравнения (A – ситаглиптин (52 недели), B – эксенатид (два раза в сутки в течение 26 недель), B – инсулин гларгин (52 недели))



\* p < 0,001 по сравнению с ситаглиптином.  
 \*\* p < 0,001 по сравнению с плацебо.  
 \*\*\* p < 0,001 по сравнению с ситаглиптином и плацебо.

Рис. 7. Снижение уровня HbA1c в течение двух лет применения дулаглутида в исследовании AWARD-5

Во время вводного периода (2–11 недель) пациенты получали метформин в дозе ≥ 1500 мг/сут (≥ 6 месяцев), другие сахароснижающие препараты отменялись.

Результаты исследования показали, что применение дулаглутида в дозах 1,5 или 0,75 мг/нед через 52 недели способствовало большему снижению значений HbA1c по сравнению с применением ситаглиптина (p < 0,001) (см. рис. 5). Среднее снижение HbA1c в группе дулаглутида 0,75 мг составило 1,10 ± 0,06%, в группе дулаглутида 1,5 мг – 0,87 ± 0,06%, в группе ситаглиптина – 0,39 ± 0,06%. При этом значимо большее число пациентов, применявших дулаглу-

тид, достигло целевого показателя HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5% (рис. 6). Достигнутые результаты сохранялись до конца исследования (104 недели) (рис. 7), что свидетельствовало о долгосрочной эффективности дулаглутида. Снижение массы тела в группах дулаглутида в дозах 1,5 или 0,75 мг/нед было более выраженным, чем в группе ситаглиптина. Частота документированной симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида в дозах 1,5 мг или 0,75 мг и ситаглиптина составила 0,19, 0,18 и 0,17 эпизода на одного пациента в год соответственно. Случаев тяжелой гипогликемии при применении дулаглутида не зафиксировано.

### Сравнение эффективности и безопасности дулаглутида и эксенатида

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании AWARD-1 оценивалась эффективность и безопасность дулаглутида по сравнению с эффективностью и безопасностью эксенатида у больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне метформина и/или пиоглитазона [29]. В исследование включались пациенты старше 18 лет с ИМТ 23–45 кг/м<sup>2</sup> и уровнем HbA1c от 7 до 11% на фоне монотерапии или от 7 до 10% на фоне комбинированной терапии. Все участники (n = 976) были рандомизированы на четыре группы: дулаглутида 0,75 мг, дулаглутида 1,5 мг, эксенатида (в открытом режиме) и плацебо. Эксенатид принимался в дозе 5 мкг два раза в сутки в течение первых четырех недель, далее – в дозе 10 мкг два раза в сутки. Пациенты продолжали прием плацебо до 26-й недели, после чего переходили на дулаглутид 1,5 мг или 0,75 мг. Перед рандомизацией 86% пациентов получали метформин ≥ 2500 мг/сут и пиоглитазон ≥ 45 мг/сут. При введении дулаглутида в дозах 1,5 (см. рис. 5) или 0,75 мг/нед наблюдалось достоверно более значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с приемом плацебо и эксенатида. Через 26 недель исследования значения HbA1c в среднем снизились в группе дулаглутида

1,5 мг на 1,51 ± 0,06%, в группе дулаглутида 0,75 мг на 1,30 ± 0,06%, в группе эксенатида на 0,99 ± 0,06%, в группе плацебо на 0,46 ± 0,08%. Через 52 недели терапии среднее снижение уровня HbA1c было достоверно выше, чем в группе эксенатида. Разница составила 0,52% для дулаглутида 1,5 мг и 0,36% – для дулаглутида 0,75 мг (p < 0,001). В группе дулаглутида число пациентов, достигших целевого показателя HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5%, было значимо больше, чем в группе плацебо и эксенатида (см. рис. 6). К 26-й неделе наблюдения HbA1c < 7,0% достигли 78 и 66% пациентов, получавших дулаглутид 1,5 и 0,75 мг, против 52% получавших эксенатид и 43% получавших плацебо (см. рис. 6), HbA1c ≤ 6,5% – 63 и 53% получавших дулаглутид 1,5 и 0,75 мг, 38% получавших плацебо и 24% получавших плацебо. К концу исследования у 52% (группа дулаглутида 1,5 мг) и 48% (группа дулаглутида 0,75 мг) пациентов зафиксировано снижение HbA1c ≤ 6,5%. В группе эксенатида таких было 35% (p < 0,001). Оба препарата продемонстрировали статистически значимое снижение как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии. В группе дулаглутида 1,5 мг среднее снижение глюкозы плазмы натощак оказалось достоверно выше, чем в группах плацебо или эксенатида. При этом лечение дулаглутидом приводило к снижению глюкозы плазмы натощак уже в первые две недели. К 26-й неделе в группах дулаглутида 1,5 мг и эксенатида наблюдалось сопоставимое снижение массы тела (-1,30 против 1,07 кг, p = 0,474), подобная динамика сохранялась до конца исследования. Анализ профиля безопасности показал, что частота документированных случаев симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида 1,5 или 0,75 мг/нед и эксенатида составила 0,19, 0,14 и 0,75 эпизода на пациента в год соответственно. Случаев тяжелой гипогликемии на фоне терапии дулаглутидом не зафиксировано. Однако при применении эксенатида отмечено два случая



тяжелой гипогликемии. Наиболее частым побочным эффектом дулаглутида и эксенатида была тошнота. При применении дулаглутида большинство приступов тошноты были легкой или средней степени тяжести. Их число сокращалось после первых двух недель терапии.

#### Сравнение эффективности и безопасности дулаглутида и лираглутида

В исследовании AWARD-6 получены данные о сопоставимой эффективности Трулисита и лираглутида 1,8 мг в снижении уровня HbA1c [24]. В исследование включали пациентов с СД 2 типа старше 18 лет и ИМТ  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup>. Уровень HbA1c участников – от  $\geq 7$  до  $\leq 10\%$  как минимум через три месяца применения метформина не менее 1500 мг/сут. Исходные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Начальная доза лираглутида составила 0,6 мг/сут, через неделю ее увеличили до 1,2 мг/сут, на третьей неделе – до 1,8 мг/сут.

Продолжительность наблюдения составила 26 недель. Оба препарата применяли в сочетании с метформином.

Через 26 недель в обеих группах фармакотерапии отмечалось значимое снижение HbA1c (-1,42% в группе дулаглутида и -1,36% в группе лираглутида,  $p < 0,0001$ ) (см. рис. 5). Зафиксировано также сопоставимое снижение глюкозы плазмы натощак (-1,8 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,4 ммоль/л в группе лираглутида) и глюкозы через два часа после приема пищи (-2,56 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,43 ммоль/л в группе лираглутида).

Количество пациентов, достигавших целевого показателя HbA1c  $< 7,0\%$ , и в группе дулаглутида, и в группе лираглутида составило 68%. Количество пациентов, достигших HbA1c  $\leq 6,5\%$  в конце исследования, также было сопоставимо – 55% в группе дулаглутида, 51% в группе лираглутида (рис. 8). Однако в группе дулаглутида для достижения целевых уровней гликемии пациентам потребовалось в семь раз меньше инъекций по сравнению

с группой лираглутида, что является значимым клиническим преимуществом первого.

В обеих группах наблюдалось снижение массы тела – -2,90 против -3,61 кг соответственно.

Дулаглутид и лираглутид продемонстрировали сопоставимые профили безопасности и переносимости. Наиболее частые нежелательные явления фиксировались со стороны желудочно-кишечного тракта и не различались между группами терапии по степени тяжести. Частота случаев тошноты составила 20 и 18% соответственно. Однако в дальнейшем частота этой реакции снижалась.

Сокращение случаев гипогликемических эпизодов является ключевым моментом в терапии СД 2 типа. В обеих группах отмечена низкая частота эпизодов гипогликемии; случаев тяжелой гипогликемии не наблюдалось. В частности, частота задокументированной симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида составила 0,12 эпизода на пациента в год, лираглутида – 0,29.

Терапия в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины В исследовании AWARD-2 дулаглутид сравнивали с инсулином гларгин. Продолжительность наблюдения – 78 недель. Оба препарата применяли с метформином и ПСМ [25]. Участники исследования – больные СД 2 типа с ИМТ 23–45 кг/м<sup>2</sup> и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии или комбинированной терапии ПСП (HbA1c 7,0–11,0%). Применение дулаглутида 1,5 мг/нед через 52 недели привело к достоверно большему снижению значений HbA1c, чем применение инсулина гларгин (см. рис. 5). Преимущество дулаглутида сохранилось и к 78-й неделе исследования. При этом снижение HbA1c на фоне дулаглутида 0,75 мг/нед и инсулина гларгин было сопоставимым. Так, уровень HbA1c в среднем в группе дулаглутида 1,5 мг снизился на  $1,08 \pm 0,06\%$ , в группе дулаглутида 0,75 мг – на  $0,76 \pm 0,06\%$ , в группе инсулина гларгин – на  $0,63 \pm 0,06\%$ .

Таблица 2. Характеристики пациентов исследования AWARD-6

Показатели	Группа дулаглутида	Группа лираглутида
Количество пациентов (ITT), абс.	299	300
Средний возраст, лет	56,5	56,8
Мужчины, %	46,0	50,0
Европеоиды, %	86,0	86,0
Средняя масса тела, кг	93,8	94,4
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,5	33,6
Средняя продолжительность СД 2 типа, лет	7,1	7,3
Средний уровень HbA1c, %	8,1	8,1
Уровень глюкозы плазмы натощак, ммоль/л	9,3 (168)	9,2 (166)
Доза метформина, мг	2021,0	2068,0

Примечание. ITT (intent-to-treat) – популяция пациентов, сформированная в соответствии с изначально назначенным лечением.

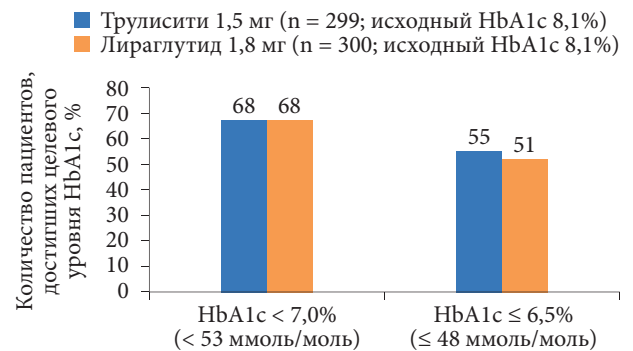


Рис. 8. Достижение целевого контроля гликемии на фоне терапии дулаглутидом и лираглутидом в исследовании AWARD-6

В группе дулаглутида 1,5 мг достоверно большее число пациентов достигло целевого значения HbA1c ( $< 7,0$  и  $\leq 6,5\%$ ) как через 52 (см. рис. 6), так и через 78 недель терапии. Немаловажно, что полученные результаты были достигнуты при меньшем количестве инъекций дулаглутида (по сравнению с инсулином гларгин). Инъекций инсулина гларгин было в семь раз больше. Анализ результатов исследования показал положительное влияние терапии на массу тела пациентов. В обеих группах дулаглутида отмечено статистически значимое снижение массы тела по сравнению с группой инсулина гларгин (-1,33 и 1,85 кг в группах дулаглутида 0,75 и 1,5 мг против +1,44 кг в группе инсулина гларгин).





Кроме того, применение дулаглутида было более безопасным по сравнению с применением инсулина гларгин. Частота задокументированных случаев симптоматической гипогликемии при использовании дулаглутида 1,5 или 0,75 мг и инсулина гларгин составила 1,67, 1,67 и 3,02 эпизода на пациента в год. На фоне терапии дулаглутидом 1,5 мг/нед и инсулином гларгин наблюдалось одинаковое количество эпизодов тяжелой гипогликемии – по два случая. Рассматривая эффективность и профиль безопасности дулаглутида на разных этапах терапии пациентов с СД 2 типа, следует отметить, что в пяти из шести исследований AWARD дулаглутид 1,5 мг/нед продемонстрировал значимое превосходство в снижении уровня HbA1c перед препаратами сравнения при сопоставимом или меньшем риске гипогликемий. При сравнении с лираглутидом в максимальной дозе была продемонстрирована не меньшая эффективность дулаглутида в дозе 1,5 мг/нед в отношении динамики HbA1c. При этом по распространенности и частоте гипогликемий терапия дулаглутидом 1,5 мг/нед была сопоставима с терапией метформин, ситаглиптином, лираглутидом,

но более безопасной по сравнению с терапией базальным инсулином в составе различных схем лечения. Эффект дулаглутида на массу тела в большинстве исследований превосходил либо был сопоставимым с эффектом препаратов сравнения.

### Дулаглутид и приверженность лечению

Последние научные достижения в области диабетологии привели к существенным изменениям в сахароснижающей терапии. Тем не менее решение проблемы эффективного лечения СД 2 типа в реальной клинической практике неразрывно связано с приверженностью пациентов рекомендованной терапии, что особенно касается инъекционных сахароснижающих препаратов [8, 30]. Важное преимущество дулаглутида заключается в удобстве применения – один раз в неделю в виде подкожной инъекции. Еще одно преимущество – инновационное средство введения – готовая к применению шприц-ручка. Шприц-ручка отличается простотой в использовании, наличием предварительно прикрепленной и скрытой от пациента иглы, отсутствием необходимости дополнительных манипуляций с иглой и необходимости ресуспензировать

препарат, а также минимальной болезненностью инъекций и наличием сигнала, подтверждающего введение дозы препарата. Как продемонстрировали результаты исследования, 99% пациентов с СД 2 типа, которые впервые получали сахароснижающую терапию инъекционными препаратами, легко справлялись с введением инъекций дулаглутида. Более 96% пациентов отметили простоту использования устройства для его введения [31]. Перечисленные преимущества дулаглутида могут способствовать улучшению приверженности лечению. Так, в исследовании предпочтений пациентов большее число больных предпочитали дулаглутид лираглутиду [32].

### Заключение

Эффективность и безопасность лечения СД 2 типа остается актуальным вопросом эндокринологии. Создание препарата Трулисита – пролонгированной формы АР ГПП-1 – с высокой сахароснижающей эффективностью и безопасностью открывает новые перспективы проведения патофизиологически обоснованной терапии СД 2 типа. Как следствие, достижение длительного контроля гликемии становится реальной целью. ☼

### Литература

- Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // *Pharmacotherapy*. 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М., 2015.
- Group A.C., Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
- Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.
- Государственный регистр больных сахарным диабетом, 2016.
- Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1535–1540.
- Purnell T.S., Joy S., Little E. et al. Patient preferences for non-insulin diabetes medications: a systematic review // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 7. P. 2055–2062.
- Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A. et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 17. P. 1836–1841.
- Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // *Am. J. Manag. Care*. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 8. P. 129–130.
- D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. № 6. P. E882–E890.
- 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.
- Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. № 11–12. P. 842–845.



14. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // J. Am. Soc. Hypertens. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
15. Cantini G., Mannucci E., Luconil M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors // Trends Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 27. № 6. P. 427–438.
16. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // Сахарный диабет. 2006. № 2. С. 34–41.
17. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015 // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21. Suppl. 1. P. 1–87.
18. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
19. Glaesner W., Vick M.A., Millican R. et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein // Diabetes Metab. Res. Rev. 2010. Vol. 26. № 4. P. 287–296.
20. Jimenez-Solem E., Rasmussen M.H., Christensen M., Knop F.K. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes // Curr. Opin. Mol. Ther. 2010. Vol. 12. № 6. P. 790–797.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата дулаглутид // www.rlsnet.ru/tn\_index\_id\_90812.htm.
22. Chien J., Loghini C., Cui X. et al. Once weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion // International Society of Endocrinology and the Endocrine Society Joint Meeting, 2014. Poster SUN-0976.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Umpierrez G., Povdeano 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.
28. Weinstock R., Umpierrez G.E., Guerci B. et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 9. P. 849–858.
29. 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.
30. García-Pérez L.E., Alvarez M., Dilla T. et al. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes // Diabetes Ther. 2013. Vol. 4. № 2. P. 175–194.
31. Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G. et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 5. P. 1071–1079.
32. Gelhorn H.L., Poon J.L., Davies E.W. et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK // Patient Prefer. Adherence. 2015. Vol. 9. P. 1611–1622.

## Dulaglutide – an Efficient Glycemia Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrumyan, Ye.V. Biryukova

FSBEI HE 'A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry'

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrumyan, vagrshot@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus (DM) is a chronic disease associated with development of severe complications. Causes of unsatisfactory treatment efficacy, major pathogenetic mechanisms underlying type 2 DM, new pathophysiologically-justified therapeutic approaches, particularly suggesting use of incretin mimetics are discussed in the paper. Among them is glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA). In addition, the results from the International Phase III AWARD Clinical Trial with dulaglutide (Trulicity), the first weekly applied GLP-1 RA in Russia, are presented.*

**Key words:** type 2 diabetes, incretin-targeted therapy, dulaglutide, glycated hemoglobin, hypoglycemia, body weight, treatment compliance

Эндокринология