



# Опыт и перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в России

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется развитием инвалидизирующих осложнений и значительным снижением качества жизни. Появление на отечественном фармацевтическом рынке агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) с подтвержденными кардиопротективными свойствами позволило не только повысить эффективность лечения, но и улучшить общий прогноз. Обсуждению терапевтических подходов с использованием агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутида (Трулисити®) у лиц с СД 2 типа, в том числе с факторами сердечно-сосудистого риска или уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Свикс Хелскеа». Ведущие российские эксперты отметили, что дулаглутид обладает диабет-модифицирующими и уникальными плейотропными свойствами.

## Диабет-модифицирующие свойства агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Открыла симпозиум заслуженный деятель науки России, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор, директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Марина Владимировна ШЕСТАКОВА. Она отметила, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) являются одной из современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете (СД) 2 типа, а также считаются наиболее перспективными при целом ряде других заболеваний, так как обладают широким спектром органопротективных эффектов. Установлено, что агонисты рецепторов ГПП-1 способны положительно влиять на

гликемию, массу тела, артериальное давление, альбуминурию и сердечно-сосудистый риск<sup>1-3</sup>.

Агонисты рецепторов ГПП-1 доказали эффективность у больных с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), атеросклерозом, остеоартритом. В настоящее время проводятся исследования возможности их применения при болезни Альцгеймера<sup>4</sup>. Агонисты рецепторов ГПП-1 воздействуют на многие патогенетические звенья СД 2 типа. Как следствие, они обладают более выраженным сахароснижающим действием<sup>5,6</sup>.

В рамках программы рандомизированных исследований AWARD было убедительно показано, что терапия агонистом рецептора ГПП-1 дулаглутидом приводила к значительному снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). В рамках исследования AWARD-6 пациентов разделили на две группы терапии – группу дулаглутида, вводимого подкожно один раз в неделю, и группу лираглутида, вводимого подкожно один раз в день. В качестве основного критерия эффективности выбрано изменение уровня HbA1c относительно исходного. На фоне лечения дулаглутидом в подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c более 8,5% отмечалось его снижение на 2,0%, а в подгруппе больных с исходным уровнем HbA1c менее 8,5% – на 1,3%. Выраженный сахароснижающий эффект дулаглутида был доказан в обеих подгруппах. Кроме того,

<sup>1</sup> Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S1–S2.

<sup>2</sup> Buse J.B., Wexler D.J., Apostolos Tsapas A., et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020; 63 (2): 221–228.

<sup>3</sup> Tomah S., Alkhoury N., Hamdy O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do diabetologists stand? Clin. Diabetes Endocrinol. 2020; 6: 9.

<sup>4</sup> Peng W., Zhou R., Sun Z.F., et al. Novel insights into the roles and mechanisms of GLP-1 receptor agonists against aging-related diseases. Aging Dis. 2022; 13 (2): 468–490.

<sup>5</sup> 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; 37 (7): e3434.

<sup>6</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.



Сателлитный симпозиум компании «Свикс Хелскеа»

дулаглутид, принимаемый один раз в неделю, не уступал лираглутиду, принимаемому один раз в день, по среднему значению HbA1c и показателям безопасности<sup>7</sup>.

Влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на массу тела, жировую ткань и воспаление реализуется за счет снижения орексигенных факторов, аппетита, трансформации белой жировой ткани в бурую, увеличения базального обмена<sup>8</sup>.

В программе исследований AWARD, в рамках которых у пациентов с СД 2 типа дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед применяли как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, данная терапия сопровождалась уменьшением массы тела<sup>7, 9-12</sup>.

Сегодня немаловажное значение придается способности препаратов влиять на сердечно-сосудистую систему. В исследовании REWIND доказано положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений. На фоне терапии дулаглутидом у пациентов с СД 2 типа отмечено существенное сокращение риска развития инфаркта и инсульта, в том числе повторного<sup>13</sup>.

Установлено, что часть защитных и модулирующих сердечно-сосуди-

стых эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 опосредуется влиянием на сосудистую стенку, что имеет огромное значение для улучшения прогноза у пациентов с СД 2 типа, получающих инкретиннаправленную терапию.

Как отметила эксперт, применение агонистов рецепторов ГПП-1 приводит к снижению воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, поэтому данный класс препаратов особо показан лицам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>14</sup>.

Подтверждена также способность агонистов рецепторов ГПП-1 воздействовать на почки. Препараты данного класса снижают альбуминурию за счет влияния на процессы воспаления, продукцию фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами и склеротические процессы в почках<sup>15</sup>.

По словам профессора М.В. Шестаковой, на сегодняшний день изучаются потенциальные пути воздействия агонистов рецепторов ГПП-1 на печень. В ряде работ отмечен их эффект в отношении снижения фиброза печени и воспаления, увеличения оксигенации гепатоцитов<sup>16</sup>. Кроме того, терапия дулаглутидом способствовала снижению содержания жировой ткани в печени при НАЖБП у пациентов с СД 2 типа<sup>17</sup>.

Таким образом, агонисты рецепторов ГПП-1 в перспективе могут рассматриваться для лечения НАЖБП.

Интерес могут представлять исследования эффекта агонистов рецепторов ГПП-1 на центральную нервную систему и когнитивные функции. К возможным механизмам нейропротективного воздействия относят уменьшение оксидативного стресса, нейронального воспаления и нейротоксичности, увеличение нейрогенеза и синаптической пластичности. Агонисты рецепторов ГПП-1 предотвращают апоптоз нейронов, обеспечивают инсулиновый сигналинг в головном мозге<sup>18</sup>.

У получавших дулаглутид зафиксировано снижение риска существенных когнитивных нарушений на 14%<sup>19</sup>.

Продemonстрирован также потенциальный нейропротективный эффект агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Альцгеймера. Предварительные данные позволяют сделать вывод о снижении нейронального воспаления, оксидативного стресса, апоптоза нейронов и нейротоксичности, а также об улучшении пролиферации клеток и синаптической пластичности на фоне такого лечения<sup>20</sup>.

Получены данные об эффектах агонистов рецепторов ГПП-1 на кост-

<sup>7</sup> 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; 384 (9951): 1349–1357.

<sup>8</sup> Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 1867–1875.

<sup>9</sup> 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; 37 (8): 2149–2158.

<sup>10</sup> 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; 37 (8): 2159–2167.

<sup>11</sup> 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; 38 (12): 2241–2249.

<sup>12</sup> 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; 385 (9982): 2057–2066.

<sup>13</sup> Drucker D.J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2016; 24 (1): 15–30.

<sup>14</sup> Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr. Rev.* 2012; 33 (2): 187–215.

<sup>15</sup> Greco E.V., Russo G., Giandalia A., et al. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (6): 233.

<sup>16</sup> Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018; 27 (4): 740–756.

<sup>17</sup> Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*. 2020; 63 (11): 2434–2445.

<sup>18</sup> Yaribeygi H., Rashidy-Pour A., Atkin S.L., et al. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci*. 2021; 264: 118645.

<sup>19</sup> Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (7): 582–590.

<sup>20</sup> Du H., Meng X., Yao Y., Xu J. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 1033479.



ный метаболизм. Так, на фоне их применения повышалась минеральная плотность кости и, соответственно, снижался риск переломов<sup>21</sup>.

Все вышесказанное подтверждает защитную роль агонистов рецепторов ГПП-1 от процесса старения и, следовательно, эффективность для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных со старением,

таких как СД 2 типа, ожирение, атеросклероз, остеопороз, остеоартрит, ХБП, АГ, НАЖБП, когнитивные расстройства<sup>22</sup>.

В заключение профессор М.В. Шестакова подчеркнула, что разнонаправленный механизм действия агонистов рецепторов ГПП-1 позволяет отнести их к болезнь-модифицирующей линии терапии СД 2 типа. Препараты

данного класса эффективно и безопасно снижают гликемию, положительно влияют на массу тела и воспаление. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1, в частности препаратом Трулисити®, обеспечивает кардио- и нефропротективные эффекты и может использоваться как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

### Управление гликемией и профилактика атеросклеротических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

**П**родолжил симпозиум д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Гагик Радикович ГАЛСТЯН. Выступающий отметил, что атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются ключевым фактором микрососудистых осложнений при СД 2 типа. При этом у лиц с СД 2 типа атеросклеротические заболевания носят прогрессирующий характер и имеют специфические особенности. Известно, что при ишемической болезни сердца в данной когорте происходит более выраженное, обширное и диффузное поражение коронарных артерий по сравнению с пациентами без диабета. При цереброваскулярных заболеваниях нарушения кровоснабжения головного мозга более тяжелые.

Самым частым сосудистым нарушением у пациентов с СД 2 типа считается блокировка или нарушение кровоснабжения верхних и нижних конечностей. Наличие заболеваний периферических артерий считается прогностическим маркером сосудистого неблагополучия<sup>23, 24</sup>.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смерти лиц с СД 2 типа.

Прогностическое значение для выживаемости и сердечно-сосудистых рисков имеет возраст на момент постановки диагноза СД 2 типа. Показано, что у пациентов с СД 2 типа, диагностированным до 40–50 лет, имел место самый высокий риск большинства исходов<sup>25</sup>.

Очевидно, что комплекс мероприятий по сохранению здорового образа жизни (отказ от курения, правильный режим питания, физическая активность, контроль массы тела) имеет определяющее значение для профилактики появления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день в медицинской практике существует условное разделение на первичную и вторичную профилактику риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство пациентов с СД 2 типа нуждаются в мерах первичной профилактики, направленных на управление уже имеющимися модифицируемыми факторами риска для предотвращения развития

сердечно-сосудистых событий (инфарктов, инсультов). На этапе вторичной профилактики целью мероприятий является раннее выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и др.) до возникновения критически необратимых нарушений в органах-мишенях.

Согласно международным и национальным рекомендациям, пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или признаками высокого риска его развития (возраст старше 55 лет, гипертрофия левого желудочка или возраст старше 50 лет, стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей) показаны агонисты рецепторов ГПП-1. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). При этом последние рекомендованы как приоритетные при наличии сердечной недостаточности, тогда как агонисты рецепторов ГПП-1 – при наличии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза<sup>26</sup>.

В уже упомянутом выше исследовании REWIND дулаглутид (Трулисити®) обеспечивал статистически значимое снижение общего

<sup>21</sup> Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29 (4): 238–248.

<sup>22</sup> Peng W., Zhou R., Sun Z.F., et al. Novel insights into the roles and mechanisms of glp-1 receptor agonists against aging-related diseases. *Aging Dis.* 2022; 13 (2): 468–490.

<sup>23</sup> Valensi P., Henry P., Boccara F., et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* 2021; 47 (2): 101185.

<sup>24</sup> Munshi M.N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017; 40 (4): 461–467.

<sup>25</sup> Sattar N., Rawshani A., Franzén S., et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation.* 2019; 139 (19): 2228–2237.

<sup>26</sup> Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S144–S174.



Сателлитный симпозиум компании «Свикс Хелскеа»

числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Первичная конечная точка исследования включала основные исходы – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых событий (ЗР-МАСЕ). Дулаглутид по сравнению с плацебо снижал частоту достижения первичной комбинированной конечной точки на 12%. Следует отметить, что эффективность дулаглутида в сокращении частоты сердечно-сосудистых исходов отмечена как у пациентов с факторами риска, так и у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>27</sup>. Важно, что в рамках исследования устойчивое снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось для всех трех компонентов ЗР-МАСЕ, причем наибольший вклад внес инсульт. Согласно данным анализа результатов исследования REWIND, на фоне лечения дулаглутидом по сравнению с применением плацебо зафиксировано уменьшение риска всех видов инсульта на 24%. Дулаглутид сокращал риск развития нефатального инсульта на 26%, ишемического инсульта – на 25%, без увеличения риска развития геморрагического инсульта. Более того, терапия дулаглутидом снижала риск развития любого инвалидизирующего инсульта на 26%<sup>28</sup>. Недавно проведенный постанализ результатов исследования REWIND продемонстрировал различие сердечно-сосудистого статуса у пациентов с СД 2 типа в зависимости от пола. Установлено, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с СД 2 типа ниже, чем среди мужчин того же

возраста. Однако риск развития инсульта у женщин и мужчин был сопоставимым<sup>29</sup>.

Далее профессор Г.Р. Галстян подчеркнул важность решения проблемы избыточной массы тела у больных СД 2 типа. Адекватный подход к коррекции массы тела необходим для эффективного лечения заболевания, а также улучшения качества и прогноза жизни.

В исследованиях установлено, что у больных СД 2 типа на фоне лечения дулаглутидом (Трулисити®) наблюдалось устойчивое снижение массы тела независимо от фоновой терапии<sup>9</sup>. Эти результаты подтверждают данные реальной клинической практики – у пациентов с СД 2 типа терапия дулаглутидом приводила к потере до 6,4 кг массы тела<sup>30</sup>.

Профессор Г.Р. Галстян отметил, что соотношение окружности талии к окружности бедер является независимым фактором риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий. Обзор данных исследования REWIND показал, что в скорректированной модели по полу и возрасту на каждую единицу увеличения соотношения окружности талии к окружности бедер приходилось повышение риска наступления МАСЕ в 3,5 раза и показателя сердечно-сосудистой смерти в 5,5 раза<sup>31</sup>.

Таким образом, одной из целей лечения пациентов с СД 2 типа должно стать динамическое снижение и контроль массы тела в долгосрочной перспективе для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе атеросклеротического генеза. Наиболее благоприятным профилем действия

в отношении динамики массы тела характеризуются агонисты рецепторов ГПП-1.

Среди всех сахароснижающих препаратов неинсулинового ряда агонисты рецепторов ГПП-1 по праву занимают первое место по сахароснижающей эффективности, особенно при более раннем назначении.

Профессор Г.Р. Галстян напомнил аудитории, что дулаглутид обладает дополнительными негликемическими эффектами, в частности оказывает положительное влияние на профиль липидов и АГ. Так, на фоне терапии дулаглутидом наблюдалось снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и систолического артериального давления независимо от степени снижения гликемии<sup>27</sup>. В другом исследовании у получавших дулаглутид наблюдались значительно более низкие значения среднего диастолического артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), общего холестерина и холестерина ЛПНП<sup>32</sup>. В этом же исследовании показано, что важным условием для достижения антиатерогенного эффекта терапии агонистами рецепторов ГПП-1 является назначение длительного курса.

В современных отечественных клинических рекомендациях по лечению СД 2 типа агонисты рецепторов ГПП-1 указаны в качестве методов первичной профилактики у лиц с высоким риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, а именно дулаглутид, а также в качестве способов вторичной профилактики у лиц с уже развившимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

<sup>27</sup> Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10193): 121–130.

<sup>28</sup> Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (2): 106–114.

<sup>29</sup> Ferrannini G., Maldonado J.M., Raha S., et al. Gender differences in cardiovascular risk, treatment, and outcomes: a post hoc analysis from the REWIND trial. *Scand. Cardiovasc. J*. 2023; 57 (1): 2166101.

<sup>30</sup> 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; 11 (7): 1437–1466.

<sup>31</sup> Franek E., Pais P., Basile J.N., et al. REWIND data on obesity and cardiovascular (CV) health: waist-to-hip ratio (WHR) independently predicted CV outcomes // [https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement\\_1/376-P/140116/376-P-REWIND-Data-on-Obesity-and-Cardiovascular-CV](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement_1/376-P/140116/376-P-REWIND-Data-on-Obesity-and-Cardiovascular-CV).

<sup>32</sup> Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., et al. Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021; 20 (1): 1.





ями, в частности семаглутид и лираглутид<sup>33</sup>.

Заканчивая свое выступление, профессор Г.Р. Галстян отметил, что агонисты рецепторов ГПП-1 – класс препаратов, имеющий убедитель-

ную доказательную базу в отношении кардиопротективного действия и рекомендованный с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. Раннее начало терапии дулаглутидом

(Трулисити®) на этапе первичной профилактики, а также на этапе вторичной профилактики позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

### Практические аспекты применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Как отметила в начале своего выступления д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, появление инновационных лекарственных препаратов инкретинового ряда, прежде всего агонистов рецепторов ГПП-1, открыло новую эпоху в лечении СД 2 типа.

Далее эксперт представила клинический пример применения агонистов рецепторов ГПП-1 у пациента с СД 2 типа. Пациент К., 58 лет. Обратился за помощью в августе 2022 г. Страдает СД 2 типа в течение пяти лет. Наследственный анамнез отягощен по СД 2 типа и ишемической болезни сердца по отцовской линии. Пациент курит, рекомендации по питанию и физической активности соблюдает нерегулярно. Стиль жизни сидячий, малоподвижный, рабочий день ненормированный. При обследовании в апреле 2023 г.: уровень HbA1c – 8,3%, ИМТ – 31,2 кг/м<sup>2</sup>, рост – 186 см, масса тела – 108 кг, артериальное давление – 160/80 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. При проведении лабораторных исследований: уровень холестерина – 6,1 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 3,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – 1,2 ммоль/л, триглицеридов – 2,9 ммоль/л, микроальбуминурия при сохранной расчетной скорости клубочковой фильтрации – 72 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровень триглицеридов свидетельствует о распространенном липотоксико-

зе, потенциальной эктопии жировой ткани. Альбуминурия может быть предиктором ранних фибротических изменений почек.

По словам эксперта, СД 2 типа, АГ и курение наряду с дислипидемией и ожирением относятся к факторам высокого сердечно-сосудистого риска. С учетом наличия у пациента перечисленных факторов его можно отнести к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний. Как следствие, он будет нуждаться в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По этой причине в данном случае назначение агонистов рецепторов ГПП-1 является важным клиническим подходом.

Из анамнеза известно, что пациент К. страдает АГ в течение восьми лет, калькулезным холециститом – в течение трех лет. Жалуется на эректильную дисфункцию. Страдает диабетической полинейропатией и ХБП. СД 2 типа диагностирован в 2018 г. После постановки диагноза в течение года получал метформин, на второй год лечения добавлен гликлазид в дозе 30 мг. С 2020 г. в связи с ухудшением гликемии доза гликлазида увеличена до 120 мг. Подобранный терапию пациент получает в течение трех лет. На фоне лечения отмечена негативная динамика массы тела – за пять лет увеличилась на 7 кг, достигнув 115 кг (ИМТ – 33,2 кг/м<sup>2</sup>). В целом пациент заинтересован в эффективном лечении, хочет сохранить свой текущий образ жизни и активность.

Современный подход к терапии СД 2 типа базируется на необходимости достижения множественных целей, таких как кардиоренальная протекция, управление кардиоваскулярными факторами риска, гликемией и массой тела<sup>34</sup>.

По словам профессора Т.Ю. Демидовой, в данном клиническом случае, несмотря на проводимую терапию, цели лечения не были достигнуты, включая контроль гликемии, снижение массы тела и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска. У пациента сохранялась высокая вариабельность показателей глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы.

Как известно, тактика ведения пациента с СД 2 типа в первую очередь должна включать контроль уровня глюкозы в крови с использованием современных сахароснижающих препаратов. Индивидуальные цели терапии будут зависеть от следующих факторов<sup>35</sup>:

- возраста пациента;
- ожидаемой продолжительности жизни;
- функциональной зависимости;
- наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний;
- риска тяжелой гипогликемии.

В данном клиническом случае целевой уровень HbA1c был выбран в пределах 6,5–7,0% с учетом возраста, отсутствия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и общей сохранности пациента.

Какой вариант терапии будет оптимальным?

Согласно последним международным рекомендациям, следует выбирать лечение с эффективностью, достаточной для достижения целей<sup>34</sup>. Очень высокая сахароснижающая эффективность

<sup>33</sup> Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2).

<sup>34</sup> Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753–2786.

<sup>35</sup> Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.



Трулисити®  
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

# ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО МЕНЬШИМИ УСИЛИЯМИ



Высокая эффективность  
в снижении НbA1c<sup>1,2</sup>



Устойчивое снижение  
массы тела<sup>1,2</sup>



Снижение риска развития  
больших сердечно-сосудистых событий  
у пациентов с АССЗ\* и факторами риска<sup>3,4</sup>



Удобное применение  
и высокая приверженность терапии<sup>5,6</sup>



РЕКЛАМА

## Только для работников здравоохранения

\*АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

1. Robinson S, et al. Diabetes Ther (2020) 11:1437–66; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Трулисити® <https://grfs.rosminzdrav.ru/>; 3. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019 Jul 13;394(10193):121-30; 4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2023; 5. Matza LS, et al. Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-64; 6. Mody R, et al. Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):106-15.

Регистрационный номер: ЛП-№(011078)-(РГ-РУ) от 7/27/2022. 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 метформин и/или пiogлитазоном прием метформина и/или пiogлитазоном можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина 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 пошаговое снижение дозы инсулина. Побочное действие: наиболее частыми НР в клинических исследованиях были реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или средней тяжести и временными по характеру; (очень часто:  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100$  –  $<1/10$ , нечасто:  $\geq 1/1000$  –  $<1/100$ ; 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, глимеиридом, метформиниом\* или метформиниом и глимеиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия\* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформиниом и пiogлитазоном), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, обезвоживание, холелитиаз, холестит, реакции в месте введения. Редко: анафилактическая реакция, острый панкреатит; задержка опорожнения желудка, ангионевротический отек. Частота неизвестна: немеханическая ишемичная непроходимость. (Пострегистрационный 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 вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа 1 с небольшим ободком, упоренный с одной стороны резиновым плungerом, а с другой стороны снабженный иголой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных иго. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. Условия хранения: Хранить в холодильнике (2 - 8°C). Не замораживать. Хранить в оригинальной пачке картонной для защиты от света. Находящийся в использовании препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °C в течение 14 дней. Наименования и адреса производственных площадок: Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: Эли Лилли энд Компани, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana, 46285, USA, Эли Лилли Италия С.П.А., Via Gramsci, 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (Florence), Italy. ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Ответственность в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. +7 (495) 258-50-01, адрес электронной почты ru.contact@lilly.com РМ-RU-2023-7-3480 Дата одобрения: июль 2023

ООО «Свикс Хелскеа» 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1,  
тел. +7 (495) 981-53-54, [medinfo@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo@swixxbiopharma.com)

ООО «Лилли Фарма» 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
тел. + 7 495 258 50 01 факс + 7 495 258 50 05

 Swixx BioPharma

 Lilly

PP-DG-RU-2491 август 2023



отмечена у инсулина и агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутид.

Далее профессор Т.Ю. Демидова подробно рассмотрела возможные варианты дальнейшей тактики сахароснижающей терапии у пациента К. Она подчеркнула, что можно продолжить прием метформина в дозе 2000 мг/сут, но отменить или снизить дозу гликлазида, поскольку он стимулирует чувство голода и увеличивает риск развития гипогликемии. Несмотря на низкий риск развития гипогликемии на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами из класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) или НГЛТ-2 в составе трехкомпонентной терапии, их применение может быть малоэффективным в снижении уровня HbA1c. Назначение базального инсулина может улучшить гликемический контроль, при этом способствовать увеличению массы тела и риска гипогликемий. Однако пациент не готов к старту инсулинотерапии и ежедневным инъекциям. Кроме того, при выборе данной тактики не будет оказано положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, оптимальной терапевтической опцией в данном случае является агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид, характеризующийся высокой сахароснижающей эффективностью, способностью снижать массу тела, артериальное давление и чувство голода и, самое главное, риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений. К преимуществам применения агонистов рецепторов ГПП-1 относят и длительность эффекта. В исследованиях последних лет показано, что на фоне терапии дулаглутидом (препаратом Трулисити®) достигнутый целевой уровень HbA1c сохранялся на протяжении 5,4 года<sup>27</sup>. Поэтому у пациента К. в случае назначения дулаглутидом можно ожидать как минимум пятилетнего сохранения достигнутого уровня HbA1c. Возвращаясь к современным стандартам по оказанию помощи пациентам с СД 2 типа, профессор Т.Ю. Демидо-

ва подчеркнула, что в начале инъекционной терапии с целью снижения уровня HbA1c для большинства пациентов следует рассмотреть возможность назначения агонистов рецепторов ГПП-1. Инсулин, как первый инъекционный препарат, показан при клинических признаках катаболизма и гипергликемии, уровне HbA1c более 10 ммоль/л и глюкозы в крови более 16,7 ммоль/л, СД 1 типа<sup>36</sup>.

В представленном клиническом случае пациенту не показано начало терапии с инсулина. Для инициации инъекционной терапии следует использовать агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид (Трулисити®) в дозе 1,5 мг/нед.

Анализ результатов исследований свидетельствует, что дулаглутид обладает более высокой эффективностью в снижении уровня HbA1c > 1% по сравнению с инсулином гларгин. Так, прием дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед обеспечивал большее снижение уровня HbA1c и потерю массы тела по сравнению с ежедневным введением инсулина гларгин<sup>11</sup>. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 не только позволяет достичь целевые гликемические и метаболические параметры, но и обеспечивает потенциальное профилактическое воздействие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

В рассматриваемом клиническом случае у пациента К. наблюдаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенный наследственный анамнез, вредные привычки (курение), повышенный уровень HbA1c, не поддающийся терапии, высокий ИМТ, нарушение липидного профиля. С целью управления гликемией, кардиоваскулярными факторами риска и для кардиоренальной протекции больному показан агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид.

Итак, дулаглутид (Трулисити®) показан в виде моно- и комбинированной терапии пациентам с СД 2 типа с недостаточным гликемическим контролем. В виде монотерапии он назначается больным, которым не рекомендо-

вано применение метформина из-за непереносимости или наличия противопоказаний. Кроме того, препарат применяется для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с СД 2 типа и множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве дополнения к стандартному лечению.

Как отметила эксперт, качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СД 2 типа имеют приоритетное значение при выборе метода терапии. Препарат Трулисити® выпускается в форме раствора для инъекций в уникальной шприц-ручке, которая содержит одну еженедельную дозу препарата (0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мг). Каждая шприц-ручка предназначена для введения только одной дозы. При применении препарата не требуется титрации дозы, а также смешивания компонентов. Шприц-ручка проста в использовании и удобна для самостоятельных инъекций.

Использование препарата Трулисити® один раз в неделю позволяет обеспечить высокое качество жизни больных, без ограничения текущего образа жизни, и приверженность лечению<sup>37</sup>.

Подводя итог, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что динамическое наблюдение за пациентом подтвердило высокую эффективность препарата Трулисити® в лечении СД 2 типа. Пациент начал получать терапию дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед в ноябре 2022 г. Во время последнего визита в мае 2023 г. был достигнут гликемический контроль (уровень HbA1c – 6,5%), значительно снизились масса тела и ИМТ, нормализовались артериальное давление, уровень триглицеридов и холестерина ЛПНП.

Данные реальной клинической практики подтверждают высокую эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 в контроле гликемии, первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа. 🌟

<sup>36</sup> ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S140–S157.

<sup>37</sup> Лекарственный препарат Трулисити ЛП-№(001078)-(РГ-РУ) от 7/27/2022. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (eaeunion.org).