CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-189-197

Обзорная статья / Review article

Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности

Ю.Ш. Халимов✉, e-mail: yushkha@gmail.com
В.Г. Кузьмич

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

Резюме
В статье обсуждаются потенциальные возможности влияния противодиабетических препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (рГПП-1) на риски развития, прогрессирования и развития кардиоваскулярных осложнений у лиц с сахарным диабетом второго типа (СД2) и их возможная роль в увеличении продолжительности и качества жизни пациентов. Имеющиеся различия между лекарственными препаратами данного класса следует учитывать при персонифицированном подходе в терапии, а также при разработке и внедрении в клиническую практику новых рекомендаций по оказанию специализированной медицинской помощи больным СД2. Приводятся данные об эффективности и безопасности применения агонистов рГПП-1, обсуждаются данные о возможных механизмах реализации негликемических эффектов, лежащих в основе их кардио- и нефропротекции. Рассматриваются особенности фармакологических характеристик, влияющие на клиническую эффективность и развитие побочных эффектов. Приводятся данные рандомизированных клинических исследований различных агонистов ГПП-1, демонстрирующие положительное влияние препаратов данного класса на сердечно-сосудистые и нефрологические исходы у больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ожирение, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые осложнения, почечные осложнения

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г. Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности. *Медицинский совет.* 2019;(21):189-197. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-189-197.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies

Yuriy Sh. Khalimov✉, e-mail: yushkha@gmail.com
Vladimir G. Kuzmich

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract
The article discusses the potential opportunities for impact of antidiabetic drugs from the group of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on the risks of development and progression of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their possible role in increasing the patients' expectancy and quality of life. The existing differences between the drugs of this class should be taken into account in using personalized approach to therapy, developing and introducing new guidelines for specialized medical care for patients with type 2 diabetes into clinical practice. The article presented data on the efficacy and safety of the use of GLP-1 receptor agonists and discusses data on the possible mechanisms of non-glycemic effects underlying their cardio and nephroprotection. The features of pharmacological characteristics affecting the clinical efficacy and development of side effects are considered. The article also provides data from randomized clinical trials of various GLP-1 receptor agonists that demonstrate the positive effect of drugs of this class on cardiovascular and nephrological outcomes in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, incretins, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, cardiovascular risk, cardiovascular complications, renal complications

For citation: Khalimov Yu.Sh., Kuzmich V.G. Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):189-197. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-189-197.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные цели в снижении бремени сахарного диабета

В 2014 г. среди 9 добровольных глобальных целей для противодействия эпидемии неинфекционных заболеваний ВОЗ утвердила относительное сокращение на 25% общей смертности от СД, прекращение роста числа случаев СД и ожирения, обеспечение не менее чем для 50% людей, имеющих соответствующие показания, надлежащей лекарственной терапии и консультирования (включая контроль гликемии) для профилактики инфарктов и инсультов к 2020 г.[1]

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его осложнения в виде микро- и макроангиопатий: нефропатии, ретинопатии, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. Подавляющее число пациентов с СД2 (до 75–80%) в РФ умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): у 28,6% больных причиной смерти является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 12,2% – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 9,7% – другие сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок), а в 4,46% причиной летального исхода является инфаркт миокарда. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 102 965 случаев смерти пациентов с СД, из них 98 653 (95,8%) пациента имели СД2 [1].

В настоящее время оценка деятельности системы здравоохранения Российской Федерации проводится в том числе по показателю роста численности населения и повышению ожидаемой продолжительности жизни. Увеличение этого показателя к 2024 г. до 78 лет (а к 2030 г. – до 80 лет)[2] потребует дополнительных усилий для достижения этих целевых показателей. В национальном проекте «Здравоохранение» определено, что для этого требуется достичь снижения смертности населения трудоспособного возраста до 350 случаев на 100 тыс. населения, в том числе за счет снижения смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения[3]. По мнению экспертного кардиологического и эндокринологического сообщества, дальнейшее снижение смертности среди пациентов с ССЗ возможно при улучшении контроля за течением коморбидной патологии, которая значимо модифицирует риски развития фатальных кардиоваскулярных событий [2].

Наиболее перспективным по потенциалу влияния на риски развития этих событий является применение для лечения пациентов с СД2 современных высокоэффективных лекарственных средств, реализующих концепцию многоцелевой терапии, позволяющих контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемий и обладающих негликемическими эффектами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра, а также кардио- и нефропротективным действием [3]. Приоритетными показателями при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с ССЗ и СД2 с учетом максимального снижения риска сосудистых осложнений являются эффективность и безопасность для пациента (как краткосрочная, так и отдаленная) и способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время на основании результатов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) инновационных противодиабетических препаратов удалось показать, что некоторые из них способны достоверно снизить риски развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В ПОИСКАХ «ИДЕАЛЬНОГО» САХАРОСНИЖАЮЩЕГО СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕРАПИИ СД2

Отсутствие «идеального» препарата для лечения больных СД2 заставляет продолжать поиски новых способов воздействия на причину возникновения и прогрессирования этого заболевания. Актуальным направлением оптимизации терапии СД2 с начала 90-х гг. стало применение инкретинов (агонистов рецепторов гормонов желудочно-кишечного тракта), вырабатываемых в ответ на прием пищи и вызывающих стимуляцию секреции инсулина, среди которых наиболее изучена роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) [4].

В 1902 г. У. Бэйлис и Э. Старлинг в статье «Механизм панкреатической секреции» опубликовали результаты экспериментальных наблюдений за стимулированной экзокринной секрецией поджелудочной железы денервированным кишечником при пищеварении, в которых показали, что кишечная слизь содержит гормон, который они назвали «секретин». Первая попытка применить это открытие в целях лечения СД2 была предпринята уже в 1906 г. B. Moore с соавт. [5].

ГИП был впервые выделен в 1971 г. J. Brown с соавт. [6], а в 1983 г. G. Bell и соавт. был выделен ГПП-1. В настоящее время известно, что помимо ГИП и ГПП-1 в семейство глюкагоновых пептидов входят также ГПП-2 (инсулинотропной активностью не обладает), глюкагон и эксендин-4 [7, 8]. По данным экспериментальных исследований, пропорциональный вклад ГПП-1 и ГИП в инкретиновый эффект все еще остается предметом дискуссий [9, 10], что создает предпосылки для дальнейшего развития данного направления терапии СД2.

[1] Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. 1. Chronic diseases. 2. Cardiovascular diseases. 3. Neoplasms. 4. Respiratory tract diseases. 5. Diabetes mellitus. 6. Health planning. 7. International cooperation. I. World Health Organization. 2014. p. 114. Available at: http://africahealthforum.afro.who.int/first-edition/IMG/pdf/global_action_plan_for_the_prevention_and_control_of_ncds_2013-2020.pdf.

[2] Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

[3] Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году и задачах на 2019 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Федеральное медико-биологическое агентство. М., 2019. С. 131.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ГПП-1

В настоящее время известно, что ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина клетками поджелудочной железы, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК внутриклеточных транспортеров глюкозы – глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; подавляет апоптоз β-клеток, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы β-клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на панкреатические альфа-клетки, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени [11].

Секретированный клетками слизистой оболочки кишечника ГПП-1 подвергается расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) уже на поверхности эндотелиальных клеток капилляров его слизистой оболочки. При внутривенном введении ГПП-1 здоровым добровольцам и больным СД период полужизни ГПП-1 составляет 1–2 минуты [12].

Рецепторы ГПП-1 обнаружены в α- и β-клетках островков поджелудочной железы, почках, сердце, желудке, легких, периферической и центральной нервной системе. Активация рецептора ГПП-1 вызывает его конформацию с активацией G-белка и способствует увеличению уровня циклического АМФ в эффекторной клетке [13].

В моделях на животных показано, что ГПП-1 способен приостанавливать естественную гибель β-клеток [14], стимулировать пролиферацию β-клеток у животных и способствовать образованию функционально активных β-клеток из недифференцированных панкреатических клеток-предшественников, действуя на них как вектор дифференцировки [15]. Имеются исследования, позволяющие предположить участие ГПП-1 в стимуляции неогенеза новых β-клеток у пациентов с СД2 при сниженном количестве функционально активных клеток островков Лангерганса [16].

Рецепторы ГПП-1 присутствуют в кардиомиоцитах, клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов [10]. В экспериментальных исследованиях показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 при СД оказывают эндотелиопротективное, а при ишемически-реперфузионном поражении миокарда – кардиопротективное действие. Накопленные к настоящему времени результаты исследований (клинических и с использованием лабораторных животных) позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретиномиметиков, в частности кардио- и эндотелиопротективных [17]. Также установлена связь данного рецептора с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами (через активацию протеинкиназы А и В), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование, а также на процессы апоптоза и регенерации клеток-мишеней [15].

Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о способности агонистов рецепторов ГПП-1 оказывать протективный эффект в отношении эндотелиоцитов, который может реализоваться путем активации эндотелиальной синтазы оксида азота, подавления ФНО-α, ингибитора активатора плазминогена-1, различных ростовых факторов и молекул адгезии (eNOS) [18].

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 В ЛЕЧЕНИИ СД2

Создание нового класса сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2, поддерживающих или имитирующих действие инкретинов, было основано на том, что более благоприятный спектр действия имеют гомологи ГПП-1 (по сравнению с ГИП) за счет «экономного» инсулинотропного эффекта [7].

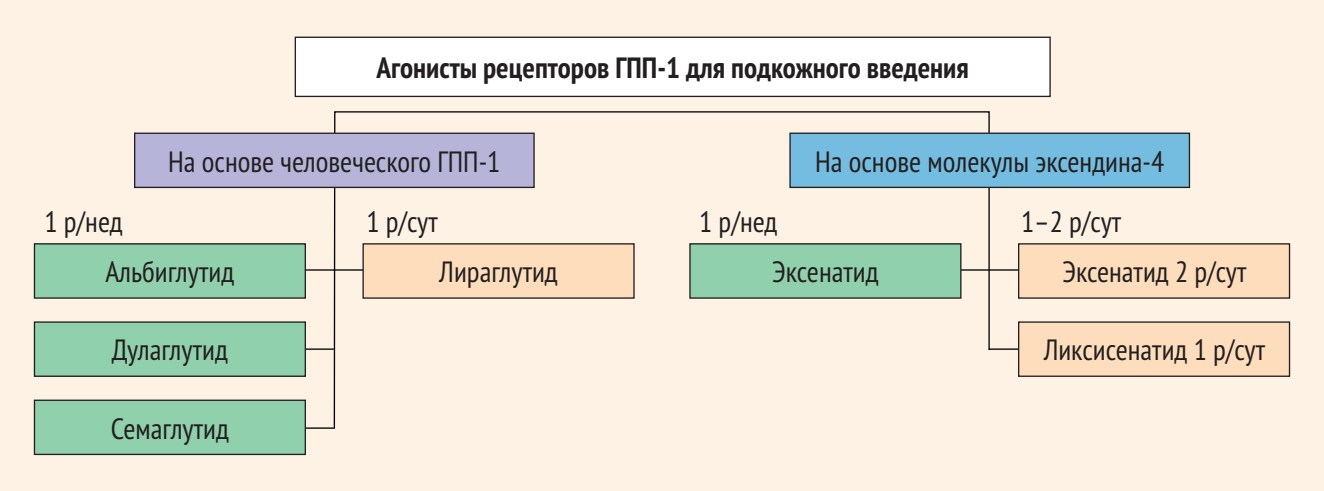
Синтез рекомбинантного аналога ГПП-1 не решает задачу создания эффективного лекарственного средства ввиду высокой скорости его расщепления под действием фермента ДПП-4. В связи с этим важной вехой в поиске искомой молекулы стало обнаружение в 1992 г. в слюне ящерицы семейства ядозубов *Heloderma suspectum* молекулы-агониста рецепторов ГПП-1 в виде полипептида эксендина-4, имеющего 53%-ное совпадение последовательности аминокислотных остатков с ГПП-1 человека [19]. Устойчивость эксенатида к действию ДПП-4 удлиняла период его полувыведения приблизительно до 2,4 ч при подкожном введении. В 2005 г. первый препарат агонистов рецепторов ГПП-1 эксенатид (эксендин-4) получил одобрение FDA для клинического применения для пациентов с СД2, не способных контролировать гликемию приемом пероральных сахароснижающих препаратов[4].

К настоящему времени в клинической практике используются различные лекарственные препараты из класса агонистов рецепторов ГПП-1 (*рис. 1*), которые можно условно разделить на группы препаратов *короткого действия* (имеющих разные периоды полувыведения, но требующих введения 1–2 раза в сутки) и *длительного действия*, кратность введения которых составляет 1 раз в неделю [20].

Все препараты из группы агонистов ГПП-1 характеризуются глюкозозависимым потенцированием секреции инсулина и угнетением синтеза глюкагона, а также субъективным пролонгированием чувства насыщения в течение длительного времени после приема пищи. При монотерапии больных СД2 препараты данного класса демонстрируют низкий риск гипогликемии, снижают массу тела, риск развития сердечно-сосудистых и почечных событий. Особенностями агонистов ГПП-1 короткого действия являются более выраженное замедление опорожнения желудка и преимущества в отношении контроля постпрандиальной гликемии. Агонисты ГПП-1 длительного действия в целом характеризуются более высокой эффективностью контроля гликемии и достижения целевых показателей $HbA1_c$. Они также снижают колебания постпрандиальной гликемии, для некоторых препаратов характерно улучшение конечных показателей в точке MACE и снижение

[4] CDER Drug and Biologic Approvals for Calendar Year 2005, from the U.S. Food and Drug Administration. Accessed August 28, 2008.

Рисунок 1. Лекарственные препараты класса агонистов рецепторов ГПП-1, используемые в клинической практике
Figure 1. Drugs of the GLP-1 receptor agonist class used in clinical practice



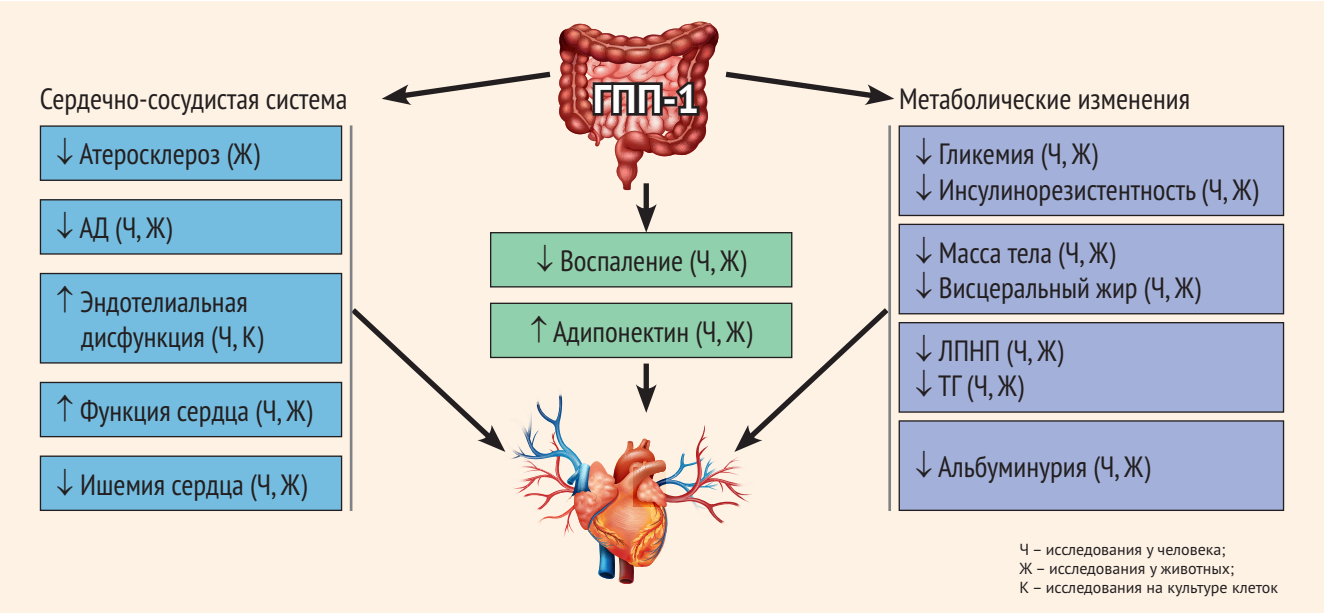
выраженности альбуминурии. Кроме того, эта группа препаратов более эффективно уменьшает уровень тощаковой гликемии, чем короткодействующие аГПП-1.

В целом применение в клинической практике препаратов из группы агонистов ГПП-1 характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой нежелательных явлений. Последние в основном характеризуются тахикардией и различными диспепсическими явлениями, такими как тошнота, дискинезия желчевыводящих путей, в редких случаях отмечены случаи развития острого панкреатита. При назначении терапии следует проводить обучение пациентов, а также учитывать, что хронические заболеваниях почек могут для отдельных представителей класса быть причиной корректировки дозы либо отмены препарата [21].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1

Широкое клиническое применение агонистов рГПП-1 способствовало накоплению научных данных о целом ряде позитивных негликемических эффектов препаратов данного класса [22]. Агонисты рГПП-1, помимо выраженного гипогликемического действия, показали способность положительно влиять на важные факторы сердечно-сосудистого риска. При их назначении у пациентов с СД2 наблюдалось умеренное снижение артериального давления, массы тела и жировой ткани (преимущественно за счет висцерального жира), а также отмечено улучшение липидного профиля в виде снижение уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП (*рис. 2*).

Рисунок 2. Потенциальные пути положительного влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. Адаптировано по Lim S. с соавт. [24]
Figure 2. Potential ways of positive effect of GLP-1 on the cardiovascular system. Adapt. on Lim S. et al. [24]



Кроме того, агонисты рГПП-1 вызывали снижение уровня факторов воспаления (фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 и 6, С-реактивного протеина), а также повышали уровень адипонектина, положительно влияющего на метаболический профиль больных СД2 [23].

В связи с этим большой практический интерес представляли результаты масштабных исследований сердечно-сосудистой безопасности различных агонистов рГПП-1, анализ которых позволил, с одной стороны, говорить о достоверном положительном влиянии препаратов данного класса на некоторые сердечно-сосудистые и почечные конечные точки у больных СД2, а с другой, указывал на отсутствии классового эффекта исследованных препаратов (*рис. 3*).

Так, показано, что такие агонисты рГПП-1, как эксенатид пролонгированного действия (ПД), лираглутид, албиглутид и семаглутид у пациентов с СД2, значительная часть которых относилась к категории высокого сердечно-сосудистого риска, снижали сердечно-сосудистую и/или общую летальность, а также (кроме эксенатида ПД) частоту достижения комбинированной сердечно-сосудистой точки. Кроме того, практически все обозначенные препараты оказывали положительное влияние на частоту развития вторичных почечных точек, что указывало на значимый нефропротективный потенциал класса в целом. Лишь при изучении сердечно-сосудистой безопасности ликсисенатида в исследовании ELIXA у пациентов с СД2 и острым коронарным синдромом данный препарат показал нейтральный эффект на первичные и вторичные конечные точки, то есть не оказывал влияния на риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо [28].

В исследовании EXSCEL на фоне длительного назначения больным СД2 эксенатида ПД отмечалась тенденция к снижению частоты достижения 3-MACE в сравнении с группой плацебо, однако разница не достигла статистической значимости для подтверждения гипотезы превосходства препарата над плацебо. Вместе с тем эксенатид ПД достоверно снижал риск смерти от всех причин на 14% в сравнении с группой плацебо, что демонстрировало способность данного препарата улучшать прогноз больных СД2. Кроме того, исследование EXSCEL продемонстрировало хорошую безопасность препарата: частота развития острого панкреатита, рака поджелудочной железы и медуллярного рака ЩЖ была редка и не различалась в группах лечения и плацебо [26].

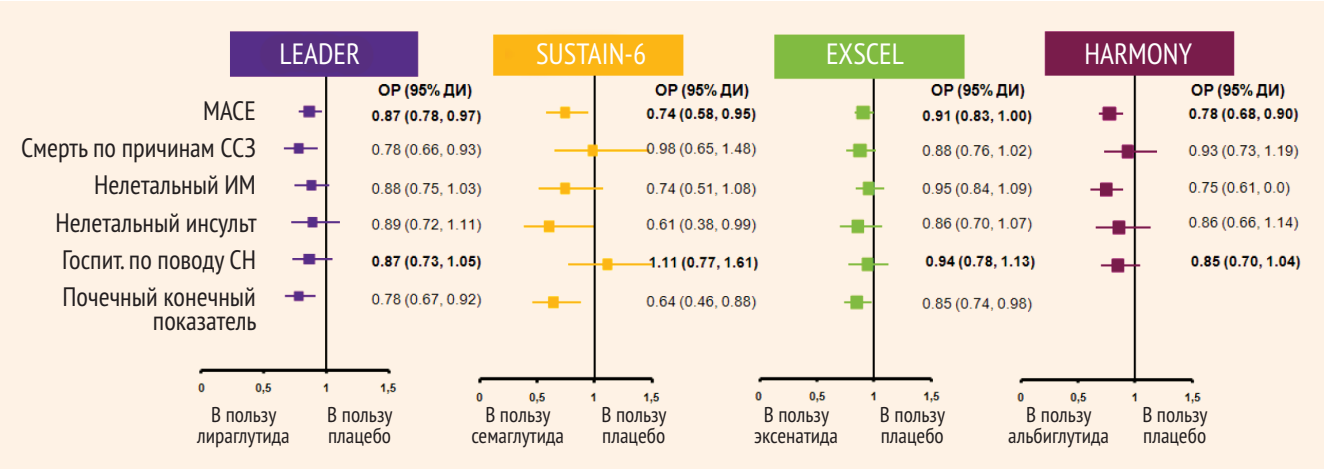
В исследовании HARMONY альбиглутид продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо (ОР 0,78 (95% ДИ 0,68–0,90), p = 0,0006). Статистически значимые вторичные исходы включали достоверное снижение расширенного комбинированного исхода (смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт или срочная реваскуляризация при нестабильной стенокардии (ОР 0,78 (95% ДИ 0,69–0,90), p = 0,0005) и снижение нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,75 (95% ДИ 0,61–0,90), p = 0,003) [27].

В исследовании LEADER терапия лираглутидом на протяжении в среднем 3,8 лет привела к достоверному снижению риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки 3-MACE на 13%, смертности от ССЗ на 22% и общей смертности на 15% [22], прежде всего за счет снижения частоты декомпенсации хронической сердечной недостаточности. При этом максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наблюдалось у более тяжелых пациентов, которые перенесли сердечно-сосудистое событие ранее и имели хроническую болезнь почек 3-й стадии.

В исследовании SUSTAIN-6 (лечение семаглутидом более 1 600 больных СД2 в течение в среднем около 2

Рисунок 3. Относительные риски развития сердечно-сосудистых и почечных событий при применении агонистов рецепторов ГПП-1 по результатам исследований сердечно-сосудистой безопасности [22, 25–27]

Figure 3. Relative risks of development of cardiovascular and renal events when using GLP-1 receptor agonists based on the results of cardiovascular safety studies [22, 25–27]



лет) также было достигнуто значимое снижение – на 26% частоты 3-MACE относительно плацебо [25]. Наблюдавшиеся в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 позитивные изменения факторов кардиоваскулярного риска: снижение массы тела, АД, частоты сердечных сокращений – были сравнительно невелики и, по мнению исследователей, не могли в полной мере объяснить достигнутое снижение частоты ССО и смертности в группе обследованных. По-видимому, наряду с коррекцией факторов кардиоваскулярного риска, лираглутид и семаглутид обладают прямым кардио- и нефропротективным эффектами. Эти свойства в совокупности с удобством использования (многие препараты вводятся один раз в неделю) позволили включить лираглутид (семаглутид пока не зарегистрирован в РФ) в число приоритетных противодиабетических препаратов у пациентов с СД2, имеющих сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях.

Вместе с тем до настоящего времени отсутствовала доказательная база, подтверждающая кардиопротективные эффекты агонистов рГПП-1 у пациентов без предшествующей кардиальной патологии атеросклеротического генеза (ИБС, заболевания периферических артерий). В этой связи большой клинический интерес представляли результаты недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования REWIND (**R**esearching cardiovascular **E**vents with a **W**eekly **IN**cretin in **D**iabetes), проведенного с целью оценки влияния агониста рГПП-1 пролонгированного действия дулаглутида в еженедельной дозе 1,5 мг на риск развития ССО у взрослых пациентов с СД2 по сравнению с плацебо [29]. Первичной комбинированной конечной точкой исследования было развитие летального исхода от кардиоваскулярного события или нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. Вторичная комбинированная конечная точка включала микрососудистые осложнения в виде развития заболевания сетчатки или почек, госпитализацию при нестабильной стенокардии, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, требующую госпитализации, или развитие острой сердечной недостаточности, а также смертность от всех причин.

В исследование было включено 9 901 пациент с СД2 со средней продолжительностью заболевания около 10 лет, медиана наблюдения составила 5,4 лет. Особенностью исследования REWIND было то, что лишь 31% пациентов исходно имели сердечно-сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильную стенокардию, операции по реваскуляризации коронарных, сонных или периферических сосудов, госпитализацию по поводу ИБС с нестабильной стенокардией или зарегистрированной ишемией миокарда). Мультинациональный характер исследования REWIND, высокая доля женщин, а также лиц без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (почти 70%), средний невысокий исходный уровень $HbA1_c$ позволяют считать, что изученная популяция пациентов в значительной мере соответствует больным СД2 в реальной клинической практике.

Анализ результатов исследования REWIND показал достоверное положительное влияние дулаглутида на уровни $HbA1_c$, в среднем на 0,61% ($p<0,0001$), систолического АД – на 1,7 мм рт. ст. ($p<0,0001$), массы тела – на 1,5 кг ($p<0,0001$), ХС-ЛПНП в крови – на 0,05 ммоль/л ($p<0,001$). Кроме того, дулаглутид значительно снижал частоту развития первичной композитной сердечно-сосудистой точки 3-MACE на 12% ($p<0,026$), преимущественно за счет нефатального инсульта, риск которого снизился на 24% ($p<0,017$). Также отмечалась тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти на 9% ($p = 0,21$). Субанализ данных REWIND с целью оценки влияния на эффективность дулаглутида различных факторов показал, что данный препарат снижал частоту 3-MACE у больных СД2 независимо от наличия у них в анамнезе сердечно-сосудистого заболевания ($p = 0,97$). Дулаглутид также продемонстрировал достоверное снижение на 15% ($p = 0,0004$) частоты достижения композитной почечной точки, включавшей новые случаи макроальбуминурии, снижение на 30% СКФ или начало заместительной почечной терапии (*рис. 4*).

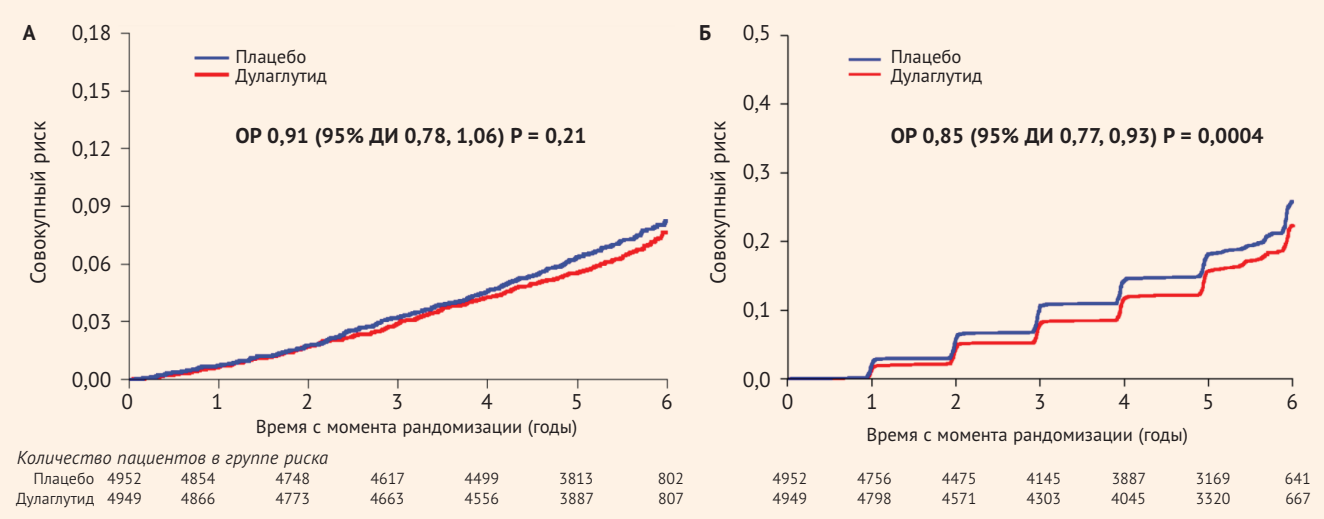
Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у дулаглутида отчетливых кардио- и нефропротективного эффектов, которые данный препарат продемонстрировал впервые из всех представителей класса агонистов рГПП-1 в популяции больных СД2, основная часть которых ранее не имела сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза [30]. Следует ожидать включения дулаглутида в клинические рекомендации, регламентирующие порядок применения противодиабетических препаратов у больных СД2, в качестве препарата как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, агонисты рГПП-1 являются инновационным классом противодиабетических препаратов, оказывающих помимо глюкозоснижающего действия положительное влияние на факторы сердечно-сосудистого риска, а также обладающих целым спектром негликемических эффектов, совокупностью которых можно объяснить положительное влияние некоторых представителей данного класса, преимущественно пролонгированного действия, на течение сосудистых и почечных осложнений у больных СД2. Результаты масштабных исследований сердечно-сосудистой безопасности агонистов рГПП-1 продемонстрировали неоднородность клинических преимуществ препаратов данного класса. Сердечно-сосудистые и почечные позитивные эффекты зарегистрированных в нашей стране лираглутида и дулаглутида позволяют рекомендовать

Рисунок 4. Влияние дулаглутида на частоту достижения комбинированной сердечно-сосудистой (а) и почечной (б) конечных точек [29]

Figure 4. Effect of dulaglutid on the rates of reaching the combined cardiovascular (a) and renal (b) end points [29]



их более широкое клиническое применение у лиц с кардиоваскулярной патологией и диабетической болезнью почек. Вместе с тем в настоящее время дулаглутид является единственным представителем класса агонистов рГПП-1, который может обоснованно назначаться для более широкой популяции пациентов с СД2 с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития у них диабетических макро- и микрососудистых осложнений.

Поступила / Received 25.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019
Принята в печать / Accepted 18.12.2019

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. doi: 10.14341/DM9686.
2. Шляхто Е.В., Шестакова М.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):58-64. doi: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
3. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., Doan A.H., Romagosa M.A., Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(6):45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9.
4. Никонова Л.В., Дорошкевич И.П. Физиологические эффекты инкретинов при сахарном диабете 2 типа. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;(1):18-21. Режим доступа: http://elib.grsmu.by/handle/files/4037.
5. Moore B., Edie E., Abram J. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28–38. doi: 10.1042/bj0010028.
6. Brown J., Dryburgh J. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867–872. doi: 10.1139/o71-122.
7. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
8. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47(3):357-366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.
9. Hare K.J., Knop F.K., Asmar M. et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4679–4687. doi: 10.1210/jc.2009-0921.
10. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):747-754. doi: 10.1055/s-2004-826158.
11. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301–307. doi: 10.1172/JCI116186.
12. Elrick H., Stimmler L., Hlad Jr. C.J., Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;(24):1076–1082. doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
13. Gault V.A., O'Harte F.P., Harriott P. et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia*. 2003;46(2):222-230. doi: 10.1007/s00125-002-1028-x.
14. Kim W., Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512. doi: 10.1124/pr.108.000604.
15. Bulotta A., Farilla L., Hui H. et al. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*. 2004;(40):65–77. doi:10.1385/CBB:40:3:65.
16. Shu L., Matveyenko A.V., Kerr-Conte J., Cho J.H., McIntosh C.H., Maedler K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2388-2399. doi: 10.1093/hmg/ddp178.
17. Аметов А.С., Карпова Е.В. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;8(40):10-15. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/25195.
18. Kumari P., Nakata M., Zhang B.Y., Otgon-Uul Z., Yada T. GLP-1 receptor agonist liraglutide exerts central action to induce β-cell proliferation through medulla to vagal pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):618-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.199.

19. Raufman J.P. Bioactive peptides from lizard venoms. *Regulatory Peptides*. 1996;61(1):1–18. doi: 10.1016/0167-0115(96)00135-8.
20. Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists–available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394-407. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. 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*. 2018;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
22. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;(375):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
23. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
24. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(4):238-248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
26. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
27. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr., Granger C.B., Jones N.P., et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
28. Seferovic J.P., Bentley-Lewis R., Claggett B., Diaz R., Gerstein H.C., Kober L.V. et al. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: the importance of disease duration. J *Diabet Res*. 2018:1631263. doi: 10.1155/2018/1631263.
29. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):42-49. doi: 10.1111/dom.13028.
30. Kugler A.J., Thiman M.L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;(11):187-197. doi: 10.2147/DMSO.S134960.
31. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
32. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3): 144-159. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9686.
2. Shlyakhto E.V., Shestakova M.V. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):58-64. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
3. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., Doan A.H., Romagosa M.A., Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(6):45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9.
4. Nikonova L.V., Doroshkevich I.P. Physiological effects of incretins in type 2 diabetes. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(1):18-21. (In Russ.) Available at: http://elib.grsmu.by/handle/files/4037.
5. Moore B., Edie E., Abram J. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28–38. doi: 10.1042/bj0010028.
6. Brown J., Dryburgh J. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867–872. doi: 10.1139/o71-122.
7. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
8. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47(3):357-366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.
9. Hare K.J., Knop F.K., Asmar M. et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4679–4687. doi: 10.1210/jc.2009-0921.
10. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):747-754. doi: 10.1055/s-2004-826158.
11. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91(1):301–307. doi: 10.1172/JCI116186.
12. Elrick H., Stimmler L., Hlad Jr C.J., Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;(24):1076–1082. doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
13. Gault V.A., O'Harte F.P., Harriott P. et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia*. 2003;46(2):222-230. doi: 10.1007/s00125-002-1028-x.
14. Kim W., Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512. doi: 10.1124/pr.108.000604.
15. Bulotta A., Farilla L., Hui H. et al. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*. 2004;(40):65–77. doi:10.1385/CBB:40:3:65.
16. Shu L., Matveyenko A.V., Kerr-Conte J., Cho J.H., McIntosh C.H., Maedler K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2388-2399. doi: 10.1093/hmg/ddp178.
17. Ametov A.S., Karpova E.V. A new opportunity to achieve the treatment goal in patients with type 2 diabetes. *Mezhdunarodnyy ehndokrinologicheskiy zhurnal = International journal of endocrinology*. 2011;8(40):10-15. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/25195.
18. Uul Z., Yada T. GLP-1 receptor agonist liraglutide exerts central action to induce β-cell proliferation through medulla to vagal pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):618-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.199.
19. Raufman J.P. Bioactive peptides from lizard venoms. *Regulatory Peptides*. 1996;61(1):1–18. doi: 10.1016/0167-0115(96)00135-8.
20. Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists–available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394-407. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. 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*. 2018;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
22. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;(375):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
23. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

24. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2018;29(4):238-248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
26. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
27. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr., Granger C.B., Jones N.P., et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
28. Seferovic J.P., Bentley-Lewis R., Claggett B., Diaz R., Gerstein H.C., Kober L.V. et al. Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: the importance of disease duration. J *Diabet Res.* 2018:1631263. doi: 10.1155/2018/1631263.
29. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):42-49. doi: 10.1111/dom.13028.
30. Kugler A.J., Thiman M.L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;(11):187-197. doi: 10.2147/DMSO.S134960.
31. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
32. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2019;394(10193):131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.

Информация об авторах:

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6; e-mail: yushkha@gmail.com

Кузьмич Владимир Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

Information about the authors:

Yuriy Sh. Khalimov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Military Field Therapy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: yushkha@gmail.com

Vladimir G. Kuzmich, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Military Field Therapy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 6, Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia