

# Эффективность дулаглутида в свете доказательной медицины: расширение показаний

Е.В. Бирюкова✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

И.В. Соловьева, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией. Данный обзор посвящен актуальной проблеме современного здравоохранения – лечению сахарного диабета 2-го типа (СД2). Ключевое внимание уделяется профилактике развития и прогрессирования осложнений СД2, и освещается необходимость коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются ведущей причиной высоких показателей смертности у лиц с СД2. Благодаря клиническим исследованиям (КИ) последних десятилетий сформировалась серьезная доказательная база о влиянии различных сахароснижающих препаратов на развитие диабетических осложнений и исходы у больных СД2. Также с появлением инновационных классов сахароснижающих препаратов существенно расширились возможности терапии СД2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – класс сахароснижающих препаратов, действующих на многие патогенетические механизмы СД2 и обладающих высоким профилем безопасности. Важным шагом в лечении СД2 является создание пролонгированных форм арГПП-1. В России дулаглутид (Трулисити) стал первым зарегистрированным арГПП-1 для лечения СД2 (2016), который можно применять 1 р/нед независимо от приема пищи, что способствует высокой приверженности лечению. Доказательная база по эффективности и безопасности дулаглутида постоянно расширяется. Авторами уделено внимание вопросам сердечно-сосудистой безопасности применения дулаглутида, рассмотрены основные результаты исследования REWIND, поднимается вопрос о целесообразности более раннего начала первичной профилактики кардиоваскулярных событий у больных СД2. Благодаря результатам исследования REWIND рекомендуется включение арГПП-1 в состав терапии у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми факторами риска с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, сахароснижающая терапия, дулаглутид, исследование REWIND

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Эффективность дулаглутида в свете доказательной медицины: расширение показаний. *Медицинский совет.* 2021;(7):18–30. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-18-30.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of dulaglutide: an evidence-based review of its potential indications

Elena V. Biryukova✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

Inna V. Solovyeva, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the biggest noncontagious epidemic in human history. This review is addressing an urgent challenge of modern healthcare – the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Key attention is paid to the prevention of the development and progression of type 2 diabetes complications and the need to manage risk factors for cardiovascular diseases (CVD), which are the leading cause of high mortality rates in people with type 2 diabetes. The clinical trials (CT) of recent decades contributed to the build-up of a solid evidence base on the effect of various antihyperglycemic drugs on the development of diabetic complications and outcomes in patients with T2DM. Also, the emergence of innovative classes of antihyperglycemic drugs have significantly expanded the potential of T2DM therapy. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are a class of glucose-lowering drugs that affect many pathogenetic mechanisms of T2DM and have a high safety profile. Creation of extended-release forms of GLP-1 RAs is an important step in the treatment of T2DM. Dulaglutide (Trulicity) has become the first GLP-1 RA for the treatment of T2DM (2016) authorized in Russia that can be used once weekly without regard to timing of food ingestion, which contributes to high compliance with treatment. The evidence base on the efficacy and safety of dulaglutide is continuously expanding. The authors paid attention to the issues of cardiovascular safety of the administration of dulaglutide, discussed the main results of REWIND study, and brought up a problem about the expediency of an earlier initiation of primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. The results of the REWIND study made it possible to recommend the inclusion of GLP-1 RAs into the therapy of patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors with a view to get additional advantages in terms of life prognosis.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, risk factors, glucose-lowering therapy, dulaglutide, REWIND study

**For citation:** Biryukova E.V., Solovyeva I.V. Efficacy of dulaglutide: an evidence-based review of its potential indications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(7):18–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-18-30.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией, демонстрирующей ежегодный неуклонный рост заболевших, при этом более 90% случаев приходится на больных СД 2-го типа (СД2). Значимость заболевания для современного общества определяется тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, определяя прогноз жизни, поскольку они приводят к ранней инвалидизации, ухудшению качества жизни и преждевременной смертности. Главными причинами смерти и инвалидизации у больных СД2 остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), поскольку недуг значительно ускоряет развитие атеросклероза: 60–75% смертельных исходов вызвано коронарным, 10–25% – церебральным и периферическим атеросклерозом [1, 2].

Согласно мнению экспертов ВОЗ, большинство преждевременных смертей от ССЗ может быть предотвращено путем оптимизации образа жизни у лиц группы высокого риска и максимально ранней коррекции имеющихся метаболических нарушений: СД2, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени<sup>1</sup>. Печально, что показатели распространенности и частоты СД2 имеют четкую тенденцию к росту и в молодых возрастных группах. Все пациенты с СД2 подвержены высокому риску ССЗ, которые возникают у них в более раннем возрасте и ассоциируются с более неблагоприятными исходами, чем у лиц без СД [1, 3].

Важно напомнить, что при условии отсутствия сердечно-сосудистой патологии пациенты с СД2 имеют такой же риск развития больших сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти, как пациенты с уже установленными атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) без СД2 [4]. Еще в исследовании S.M. Haffner et al. было продемонстрировано, что риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение семи лет составил 3,5% у лиц без СД2 и не имеющих ИМ в анамнезе; 18,8% – у лиц, перенесших ИМ, но без СД2; 20,2% – у больных СД (без указаний на поражение коронарных сосудов в прошлом) и 45% – у лиц с наличием

СД и ИМ в анамнезе [5]. Иначе говоря, больные с СД2 без ИМ в анамнезе (т. е. без ишемической болезни сердца) имели такой же риск развития коронарных событий, как и больные без СД2, но с перенесенным ИМ.

Результаты крупных международных исследований указывают на то, что для предупреждения развития различных проявлений атеросклероза у пациентов с СД2 должен планомерно осуществляться контроль не только гликемии, но и других факторов риска ССЗ [1,6]. СД2 – это заболевание, ассоциированное с различными сопутствующими метаболическими нарушениями, включающими ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени, каждое из которых представляет собой весомый фактор риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза [6, 7]. Факторы риска не только могут указывать на развитие АССЗ в будущем, но и помогают проследить прогрессирование нарушений, если такая патология уже развилась.

В соответствии с обновленными в 2019 г. рекомендациями ESC/EASD (Европейского кардиологического общества и Европейского общества по изучению сахарного диабета) по диабету, предиабету и ССЗ все больные СД даже при отсутствии дополнительных факторов риска (ФР) относятся к категории высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, что определяет необходимость проведения агрессивных превентивных мероприятий (*табл. 1*) [8].

Именно комплексный подход к лечению представляет собой важную меру профилактики развития и прогрессирования атеросклеротических сосудистых событий. Наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 выдвигает серьезные требования к кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. Благодаря клиническим исследованиям (КИ) последних десятилетий, посвященных сердечно-сосудистым эффектам сахароснижающей терапии, сформировалась серьезная доказательная база о влиянии различных сахароснижающих препаратов на развитие диабетических осложнений и исходы у больных, претерпела существенные изменения тактика назначения сахароснижающих препаратов [9, 10]. В свете современных возможностей сахароснижающих препаратов сердечно-сосудистая патология

<sup>1</sup> ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/).

● **Таблица 1.** Категории сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа  
● **Table 1.** Cardiovascular risk categories in patients with type 2 diabetes mellitus

Очень высокий риск	Пациенты с СД2 и установленным ССЗ или поражением другого органа-мишени или с наличием трех и более факторов риска ССЗ или раннее начало СД 1-го типа с общей продолжительностью более 20 лет
Высокий риск	Пациенты с длительностью СД > 10 лет без поражения органа-мишени + любой другой дополнительный фактор риска
Средний риск	Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет или СД2 моложе 50 лет) с анамнезом СД2 < 10 лет и без других факторов риска

у пациентов с СД2 должна быть главной мишенью терапии [10, 11]. Использование инновационных сахароснижающих препаратов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), глифлозинов) позволяет индивидуализировать лечение с учетом коморбидных состояний и улучшить прогноз заболевания.

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 КАК ОСНОВА ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1. ДУЛАГЛУТИД – АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения. Одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов являются арГПП-1 [12, 13] благодаря их способности воздействовать на максимальное число звеньев патогенеза СД2 (рис. 1).

Сахароснижающий эффект арГПП-1 обусловлен несколькими механизмами действия нативного ГПП-1. Известно, что ГПП-1 оказывает как краткосрочные, так и долгосрочные плеiotропные эффекты на различные органы-мишени путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком [14]. Помимо инсулинотропных эффектов, ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах в поджелудочной железе и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: сердечно-

сосудистой системе, легких, желудочно-кишечном тракте, костной ткани, эндотелиальных, гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и моноцитах, в нейронах и глиальных клетках и др. Благодаря этому арГПП-1 обладает широким спектром физиологических эффектов, среди которых следует отметить защитные и модулирующие кардиоваскулярные эффекты, имеющие огромное значение для улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с СД2, получающих инкретин-направленную терапию [12, 14, 15] (табл. 2).

В настоящее время синтезировано несколько молекул – аналогов нативного ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, альбиглутид, семаглутид), которые отличаются по продолжительности действия. К преимуществам данного класса, помимо высокой сахароснижающей активности, относятся низкий риск развития гипогликемических реакций, снижение массы тела, артериального давления, а также потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток [12, 13]. Механизмы подобного действия обусловлены возможностью ГПП-1 подавлять апоптоз, активировать неогенез  $\beta$ -клеток путем стимуляции дифференцировки клеток из дуктальных протоков поджелудочной железы и, наконец, пролиферацию  $\beta$ -клеток [14, 16]. В российских алгоритмах медицинской помощи допускается использование арГПП-1 на всех этапах лечения СД2 как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, включая комбинацию с инсулином в зависимости от исходного уровня HbA1c [17].

Важным шагом в лечении СД2 явилось создание пролонгированных форм арГПП-1, что позволяет преодолеть

● **Рисунок 1.** Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на патогенетические звенья сахарного диабета 2-го типа

● **Figure 1.** Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on pathogenesis links of type 2 diabetes mellitus



\* Показаны классы сахароснижающих и других препаратов, зарегистрированных на территории РФ.

● **Таблица 2.** Влияние глюкагоноподобного пептида-1 на стенку сосуда [15]

● **Table 2.** Effect of glucagon-like peptide-1 on the vessel wall [15]

Эндотелиальные клетки	Моноциты / Макрофаги	ГМК сосудистой стенки
Вазодилатация ↑ Воспаление ↓ Экспрессия молекул адгезии ↓ Апоптоз ↓	Выделение провоспалительных цитокинов ↓ Хемотаксис ↓ Формирование пенистых клеток ↓	Пролиферация ГМК в интиме сосудов ↓

Примечание. ↑ – повышение/стимуляция, ↓ – снижение/ингибирование.

проблемы, связанные с необходимостью проведения ежедневных инъекций, недостаточной приверженностью пациента терапии, пропуском инъекций и ухудшением результата терапии [18].

В России дулаглутид (Трулисити) стал первым зарегистрированным аргПП-1 для лечения СД2 (2016), который можно применять 1 р/нед независимо от приема пищи, что способствует высокой приверженности лечению. Доступны две дозировки дулаглутита: 0,75 мг 1 р/нед рекомендуется для монотерапии, во всех остальных случаях – 1,5 мг/нед в составе комбинированной терапии пациентов с СД2 независимо от возраста [19]. Применение препарата может быть продолжено до скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Доказательная база эффективности и безопасности дулаглутита хорошо представлена в программе международных рандомизированных КИ III фазы AWARD (Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes) на разных этапах терапии с участием в общей сложности порядка 6 000 пациентов с СД2 (51% мужчин, 3 136 пациентов получали дулаглутид). Применение дула-

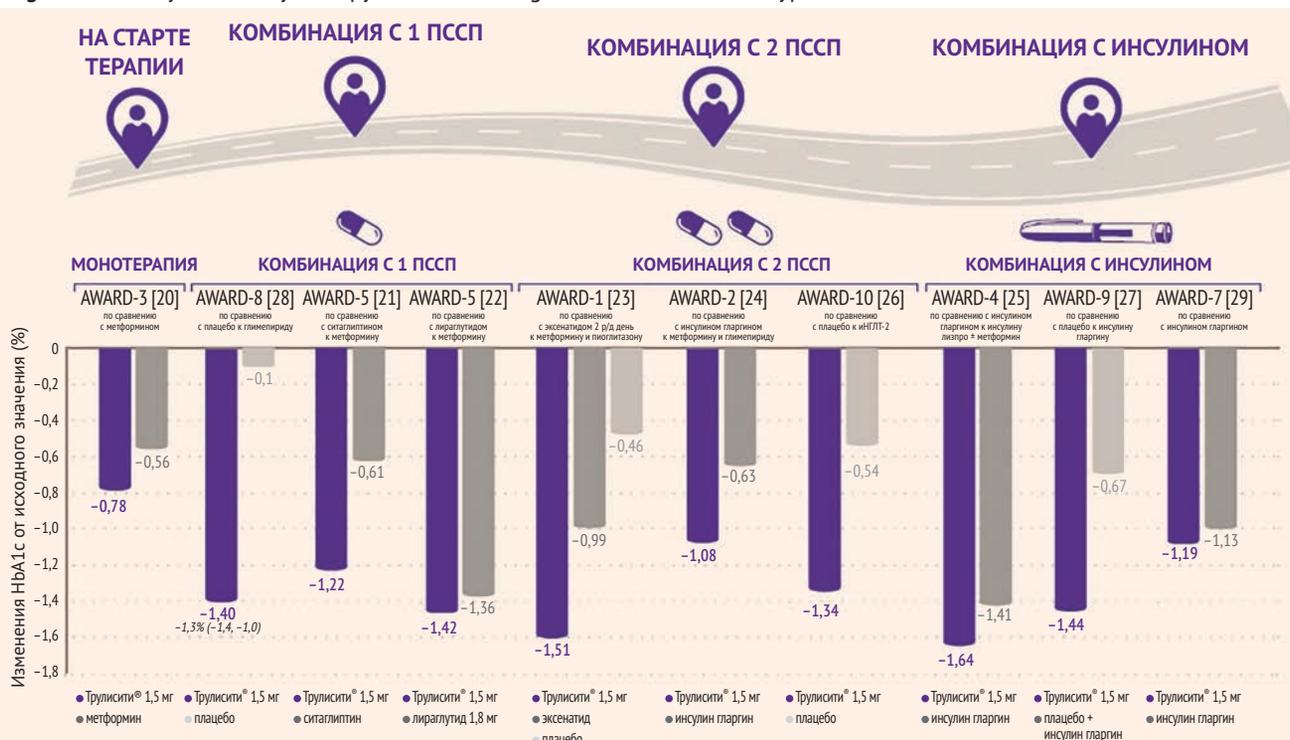
гутада как в монотерапии, так и при добавлении к другим сахароснижающим препаратам приводит к клинически значимому улучшению контроля гликемии у пациентов с СД2 (рис. 2) [20–29], снижению массы тела при низком риске возникновения гипогликемий [30, 31].

### ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: МЕСТО АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Благодаря эпохальным клиническим исследованиям стало очевидно, что только интенсивный контроль гликемии не оказывает влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность, не дает ожидаемых преимуществ в отношении снижения рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, которые являются доминирующей причиной смертей пациентов с СД2. Впервые за всю историю изучения СД у врачей есть реальная возможность изменить и улучшить сердечно-сосудистый прогноз, течение хронической болезни почек (ХБП), что четко отражено

● **Рисунок 2.** Эффективность терапии Трулисити на разных этапах лечения сахарного диабета 2-го типа

● **Figure 2.** Efficacy of Trulicity therapy at different stages of the treatment of type 2 diabetes mellitus



\* Комбинация с иДПП-4 является нерациональной. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/970>. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты. иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с СД2 с акцентом на персонализацию выбора сахароснижающего средства [8, 17, 32].

За последнее время парадигма лечения пациентов с СД2 претерпела значимые изменения, поводом для этого послужили результаты ряда крупных международных контролируемых КИ: EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCEL и др. [9, 11]. Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска, макрососудистых заболеваний, сердечной

недостаточности, ХБП, ожирения, риска гипогликемий вносит свой вклад в лечение (табл. 3). Предпочтение следует отдавать сахароснижающим препаратам, эффективность и безопасность которых была доказана в крупных КИ в разных ситуациях, что позволяет индивидуализировать терапию с учетом сердечно-сосудистых ФР и коморбидных состояний [17, 32, 33].

Ранее в КИ, посвященных оценке сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1, были продемонстрированы впечатляющие результаты в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза в основном у пациентов с установ-

● **Таблица 3.** Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

● **Table 3.** Personalizing the choice of glucose-lowering drugs

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно, эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2; • арГПП-1	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	-
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (АССЗ*) (кроме сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2; • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин; • ПСМ (с осторожностью при выраженной декомпенсации); • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины (с осторожностью на старте)	• ПСМ (глибенкламид); • ТЗД; • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1–3а (СКФ $\geq$ 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	• иНГЛТ-2; • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид); • ПСМ (гликлазид МВ)**	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
ХБП С 3б–5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		• метформин (до ХБП С 3б); • ПСМ (до ХБП С 4); • иДПП-4; • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С 4); • инсулины	• метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ); • ПСМ (глибенкламид); • иНГЛТ-2; • арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ); • иДПП-4 (гозоглиптин); • ТЗД; • акарбоза
Ожирение	• метформин; • арГПП-1; • иНГЛТ-2	• иДПП-4; • акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): • ПСМ; • ТЗД; • инсулины
Гипогликемия	Препараты с низким риском: • метформин; • иДПП-4; • арГПП-1; • иНГЛТ-2; • ТЗД; • акарбоза		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды; • инсулины

\* АССЗ: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

\*\* Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.

ленными АССЗ, что, по-видимому, обусловлено их противодействием прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов [9, 11, 32]. Эти исследования охватывали как пациентов с предыдущим опытом ССЗ (ELIXA, Harmony Outcomes), так и пациентов, у которых распространенность кардиоваскулярной патологии варьировалась в зависимости от исследования – от 73 до 83% (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL); медиана наблюдения колебалась от 1,6 лет до 3,8 лет [31]. Результаты исследований сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 свидетельствовали о неодинаковом влиянии группы арГПП-1 на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений [33–36].

В исследовании ELIXA применение ликсисенатида у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском показало нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы: относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), входящих в состав комбинированной первичной конечной точки (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт), составил 1,02 (95 % ДИ: 0,89–1,17;  $p = 0,81$ ). ОР развития основных компонентов МАСЕ достоверно не различался с группой плацебо. В частности, ОР смерти от ССЗ составил 0,98 (95% ДИ: 0,78–1,22;  $p = 0,85$ ), ОР развития ИМ – 1,03 (95 % ДИ: 0,87–1,22;  $p = 0,71$ ), ОР развития инсульта – 1,12 (95 % ДИ: 0,79–1,58;  $p = 0,54$ ) [33].

Исследование EXSCEL также не выявило преимуществ назначения арГПП-1 – эксенатида пролонгированного действия – по сравнению с группой плацебо. ОР первичной композиционной точки МАСЕ составил 0,91 (95% ДИ: 0,83–1,00;  $p = 0,06$ ) [34]. Дополнительно в группе пациентов, получавших эксенатид, было показано снижение смертности от всех причин на 14% по сравнению с группой плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,97) (в связи с иерархическим анализом полученные различия следует считать номинальными).

В исследовании LEADER отмечено достоверное снижение частоты возникновения первичной комбинированной точки МАСЕ в группе пациентов, принимающих лираглутид, на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,97;  $p = 0,01$ ), сердечно-сосудистой смертности на 22% и смертности от всех причин на 15% без существенного влияния на нефатальный

инфаркт миокарда, инсульт и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) [35]. Однако достоверно не различались по сравнению с группой плацебо такие показатели, как частота развития ИМ – ОР 0,88; (95% ДИ: 0,75–1,03;  $p = 0,11$ ), инсульта – ОР 0,89 (95% ДИ: 0,72–1,11;  $p = 0,3$ ) и госпитализаций по поводу СН – ОР 0,87 (95% ДИ: 0,73–1,05;  $p = 0,14$ ).

В исследовании SUSTAIN-6 доказана большая эффективность семаглутида по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения МАСЕ: ОР первичной комбинированной точки МАСЕ составил 0,74 (95 % ДИ: 0,58–0,95;  $p = 0,02$ ) [36]. Смертность от ССЗ, частота развития ИМ, госпитализаций по поводу СН и общая смертность достоверно не различались по сравнению с плацебо. При этом частота развития инсульта снизилась на 39% (95% ДИ: 0,38–0,99;  $p = 0,04$ ).

### ВЛИЯНИЕ ДУЛАГЛУТИДА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ. АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ REWIND

Улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема сахароснижающих препаратов крайне важно для разных популяций пациентов с СД2 – как для имеющих сердечно-сосудистые ФР, так и верифицированные ССЗ или с высоким риском развития осложнений. Важно отметить, что в реальной практике среди всех пациентов с СД2 только около 1/3 имеют ССЗ, подавляющее большинство входят в группу высокого сердечно-сосудистого риска [37]. Пристального внимания заслуживает крупномасштабное исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes), в котором дулаглутид назначался в дополнение к стандартной терапии СД2 [38]. Исследование было выполнено на базе 371 клинического центра на территории 24 стран.

В ряду исследований по оценке сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL и др.) исследование REWIND занимает особое место (табл. 4).

REWIND – это самое длительное в истории класса арГПП-1 исследование: средний период наблюдения составил 5,4 года. Другая отличительная черта данного КИ – участие широкой популяции пациентов с СД2: большую долю

● **Таблица 4.** Сравнение популяций пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в исследованиях изучения сердечно-сосудистых исходов препаратов класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

● **Table 4.** Comparison of populations of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the studies on cardiovascular outcomes of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy

Показатель	REWIND (дулаглутид 1 р/нед)	LEADER (лираглутид 1 р/сут)	SUSTAIN-6 (семаглутид 1 р/нед)	ELIXA (ликсисенатид 1 р/сут)	EXSCEL (эксенатид 1р/нед)
Количество пациентов	9 901	9 340	3 297	6 068	14 752
Средний возраст, лет	66	64	54	60	62
Женщины, %	46,3	36	39,3	31	38
Предшествующее ССЗ, %	31	81	83	100	73
Исходный уровень HbA1c, %	7,3	8,7	8,7	7,7	8,0
Медиана продолжительности последующего наблюдения, лет	5,4	3,8	2,1	2,1	3,2

Примечание. Анализы сердечно-сосудистых исходов препаратов класса арГПП-1 следует сравнивать с осторожностью по причине различий в структуре КИ, статистической совокупности переменных и критериях по включению/исключению результатов.

составили пациенты с ФР АССЗ (70%), каждый третий участник имел ранее подтвержденные АССЗ, которому дулаглутид назначался в дополнение к стандартной терапии СД2. Всего в исследовании был включен 9 901 пациент с СД2 (46,3% – женщины). Исходный уровень HbA1c составлял 7,3%; средний возраст – 66,2 ± 6,5 лет, средняя продолжительность СД2 к моменту включения в исследование составляла около 10 лет. Более 1/3 пациентов на момент включения в исследование имели альбуминурию, причем менее 10% всех пациентов имели макроальбуминурию.

Результаты исследования показали, что пациенты с СД2, получавшие терапию дулаглутидом, имели лучший отдаленный прогноз по сравнению с пациентами, не получавшими такое лечение. Дулаглутид в сравнении с плацебо на 12% снижал частоту первичной комбинированной конечной точки (3P-MACE: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, инсульт) у пациентов с СД2 (рис. 3); частота 3P-MACE составила 2,4 на 100 человеко-лет по сравнению с 2,7 на 100 человеко-лет в группе плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ). Причем не было разницы в исходах MACE в субпопуляциях пациентов с историей ССЗ и без нее [39]. Подгрупповой анализ показал, что эффект дулаглутида был одинаковым независимо от таких характеристик пациента, как пол, возраст, длительность СД, исходный уровень HbA1c, ИМТ.

Общее снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов наблюдалось преимущественно за счет нефатального инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,61–0,95;  $p = 0,017$ ). Причем эффект дулаглутида в профилактике сердечно-сосудистого риска наблюдался после медианного периода наблюдения в 5,4 года.

Безусловно, способность обеспечивать улучшение сердечно-сосудистого прогноза остается одним из ключевых требований к современным сахароснижающим препаратам. Исследование REWIND поднимает вопрос о целесообразности более раннего начала первичной профилак-

тики сердечно-сосудистых событий у больных СД2. Благодаря результатам этого исследования рекомендуется включение арГПП-1 в состав терапии у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми ФР с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

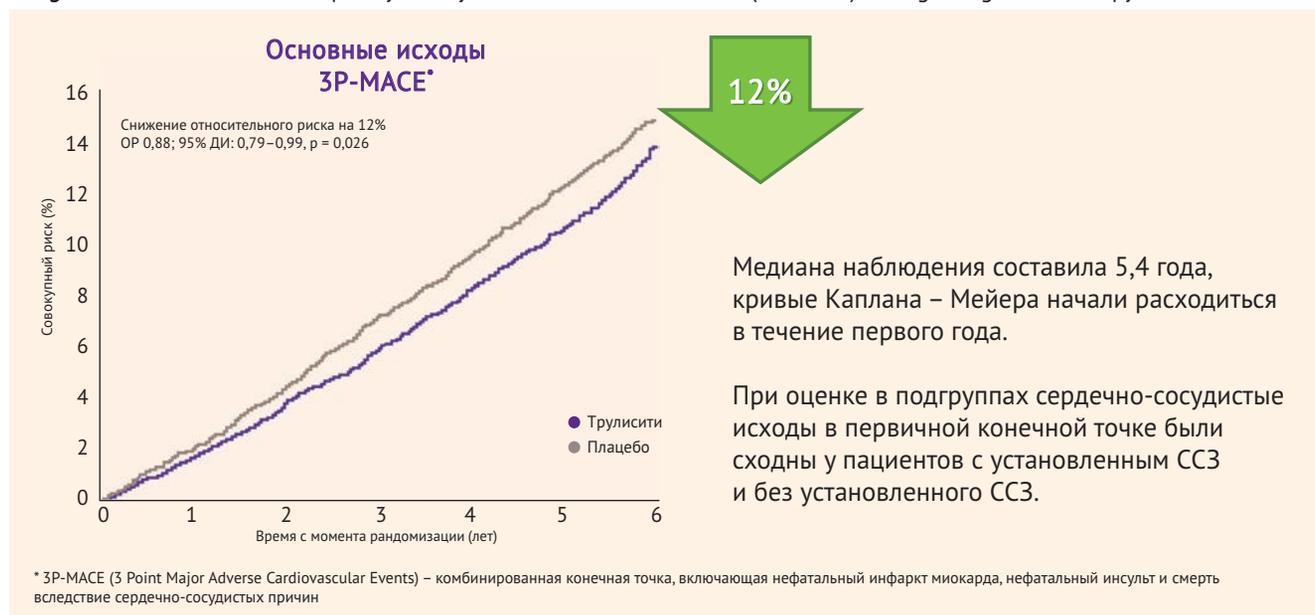
## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЗНАЧИМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДУЛАГЛУТИДА

Среди плейотропных свойств арГПП-1 пристального внимания заслуживает нейропротективный эффект, поскольку СД2 признается предиктором не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных заболеваний. Около 10–20% пациентов с СД2 погибают в результате инсульта и других нарушений церебрального кровообращения, обусловленных атеросклерозом [39]. СД2 является известным ФР развития как острых (особенно ишемического инсульта), так и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также обуславливает снижение когнитивных функций различной степени выраженности [40]. Согласно результатам масштабного Фрамингемского исследования, ОР развития инсульта на фоне СД2 в 1,8–6 раз выше среднего популяционного, а риск смерти от развившейся сосудистой катастрофы практически втрое выше по сравнению с пациентами с нормальной толерантностью к глюкозе и в 3,8 раза выше в том случае, если инсульт – ишемический [41].

Острые нарушения мозгового кровообращения у больных СД имеют некоторые особенности (табл. 5). Кроме того, у пациентов с СД2 вдвое выше риск вероятности последующих инсультов [42].

В исследовании REWIND нефатальный инсульт был одним из компонентов комбинированной первичной конечной точки [43]. В течение медианы наблюдения в 5,4 года 158 участников в группе дулаглутида и 205 участников в группе плацебо пережили это событие (3,2% про-

- **Рисунок 3.** Снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов (3P-MACE) при терапии дулаглутидом
- **Figure 3.** Reduction in the frequency of major cardiovascular outcomes (3P-MACE) during dulaglutide therapy



- **Таблица 5.** Сравнительные особенности инсультов у пациентов с сахарным диабетом и без него
- **Table 5.** Comparative features of strokes in patients with and without diabetes mellitus

Характеристики	СД+	СД2 -
Ишемический : геморрагический (соотношение)	10 : 1	5 : 1
Риск инсульта в возрасте моложе 55 лет	Высокий	Низкий
ОР в зависимости от пола	Женщины > мужчины	Мужчины > женщины
Прогноз	Хуже по сравнению с пациентами без СД	Лучше по сравнению с пациентами с СД

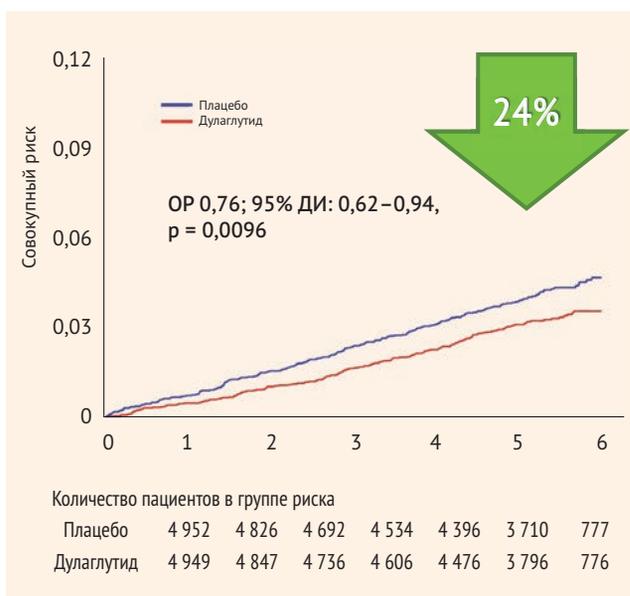
тив 4,1%) при ОР 0,76 (95% ДИ: 0,62–0,94). Применение дулаглутида 1,5 мг/нед сопровождалось снижением риска развития нефатального инсульта на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,6–0,95;  $p = 0,017$ ) (рис. 4) [38]. Лечение дулаглутидом приводило к существенному (на 25%) снижению риска нефатального ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,59–0,94;  $p = 0,012$ ), частота которого доминирует в структуре инсультов у больных СД2, составляя 70–85% случаев всех инсультов. Подобные эффекты дулаглутида крайне важны, поскольку большинство атеротромботических инсультов происходят без предшествующей симптоматики. Кроме того, в группе дулаглутида благоприятный эффект был продемонстрирован в отношении инвалидизирующего инсульта (уменьшение вероятности на 16%,  $p = 0,042$ ); также отмечено нейтральное влияние на риск развития геморрагического инсульта (ОР 1,05; 95% ДИ 0,55–1,9;  $p = 0,89$ ). Дулаглутид также снижал риск несмертельного инсульта или смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98;  $p = 0,017$ ); степень инвалидизации после инсульта не различалась по группам лечения (рис. 5) [38].

Класс арГПП-1 (дулаглутид) открывает перспективу использования для профилактики инсультов ишемического генеза, столь частых при СД2, но для установления точной роли в отношении цереброваскулярной патологии у больных с СД2 требуются дополнительные многолетние исследования.

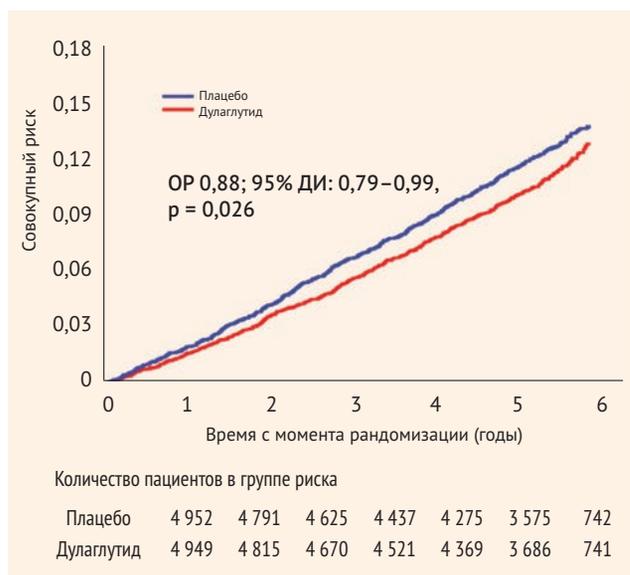
В мире складывается ситуация, когда значительно возрастает число лиц пожилого и старческого возраста (тенденция постарения населения) и, соответственно, число больных СД2 этого возраста. Наряду с возрастом, СД2 является значимым ФР развития и прогрессирования когнитивных нарушений, наличие которых требует своевременного выявления, поскольку мешает участию пациента в управлении своим заболеванием [44, 45]. В среднем отклонения от возрастной нормы при выполнении когнитивных тестов обнаруживаются примерно у 1/3 больных СД2. Имеющиеся результаты свидетельствуют в пользу того, что у больных СД2 интенсивный контроль уровня глюкозы в плазме не влияет на скорость прогрессирования когнитивных нарушений и риск деменции [46].

На сегодняшний день возможности современной сахароснижающей фармакотерапии включают и потенциально положительное влияние на когнитивную функцию. Перспективной в этом плане представляется инкретин-направленная терапия, причем не исключается, что арГПП-1 могут улучшить когнитивные функции пациентов с СД2 вне зависимости от сахароснижающего действия при заинтересованности иных механизмов действия

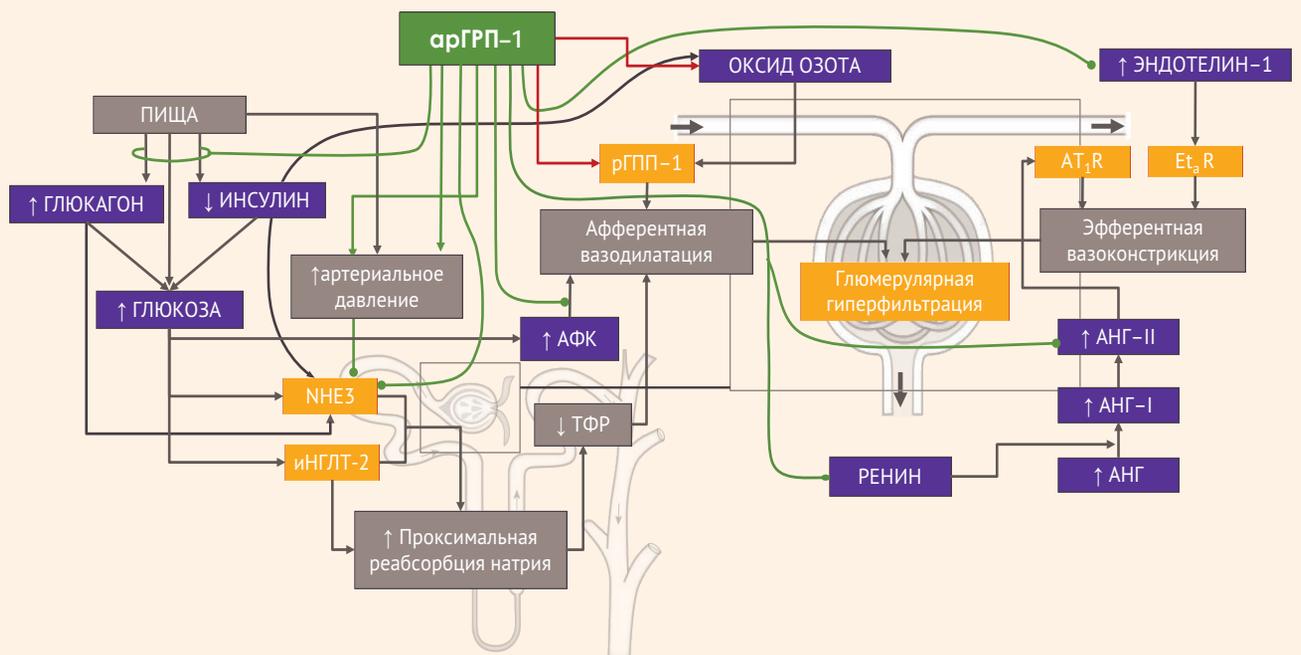
- **Рисунок 4.** Исследование REWIND: влияние терапии дулаглутидом 1,5 мг/нед на все виды инсультов
- **Figure 4.** REWIND study: effect of dulaglutide therapy 1.5 mg once weekly on all types of strokes



- **Рисунок 5.** Исследование REWIND: общее число сердечно-сосудистых событий (первый нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) в группе дулаглутида и плацебо
- **Figure 5.** REWIND study: total number of cardiovascular events (first nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, cardiovascular death) in the dulaglutide and placebo groups



● **Рисунок 6.** Потенциальные ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
 ● **Figure 6.** Potential renal effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists



АФК – активные формы кислорода, ТРФ – трансформирующий ростовой фактор, NHE3 – натрий-водородный антипортер-3, rGLP-1 – рецептор глюкагоноподобного пептида 1, arGLP-1 – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1; АНГ – ангиотензиноген, АНГ-I – ангиотензин I, АНГ-II – ангиотензин II, Еt<sub>a</sub>R – рецептор эндотелина типа А, АТ1R – рецептор ангиотензина II типа 1; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

на головной мозг, которые непосредственно не связаны с метаболизмом глюкозы [47].

Особый интерес вызывает улучшение результатов когнитивных тестов у пациентов с СД2 на фоне применения дулаглутида (1,5 мг/нед). Когнитивные функции в исследовании REWIND оценивались с помощью Монреальской когнитивной оценки (MoCA) и теста замещения цифровых символов (DSST), затем данные из MoCA и DSST были объединены в единую шкалу «Оценка когнитивных нарушений с поправкой на страну» (SCI). У пациентов, получавших дулаглутид, кумулятивный риск развития когнитивных нарушений был на 14% ниже (ОР 0,86; 95% ДИ 0,79–0,95;  $p = 0,0018$ ), чем у пациентов, получавших плацебо [48].

В последнее десятилетие активно обсуждаются механизмы потенциальных нефропротективных эффектов арГПП-1 (рис. 6) [38]. Большой интерес в исследовании REWIND представляют данные о возможностях снижения рисков, связанных с диабетической нефропатией. Отдельной составляющей исследования явилось изучение почечных исходов в рамках совокупного микрососудистого исхода. Учитывались следующие события:

- развитие новой макроальбинурии (соотношение альбумина/креатинина (А/Кр мочи) в разовой порции мочи > 33,9 мг/ммоль);
- развитие стойкого снижения (на 30% и более) расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ);
- потребность в заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки).

На этапе включения в исследование рСКФ составила 76,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (расчет по формуле MDRD), доля участников с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 22% пациентов.

35% пациентов имели соотношение А/Кр мочи  $\geq 3,39$  мг/ммоль, 7,9% – макроальбинурию (соотношение А/Кр мочи > 33,9 мг/ммоль).

Улучшение прогноза в отношении микрососудистых осложнений в целом было продемонстрировано на фоне применения дулаглутида по сравнению с плацебо: частота составила 3,8 на 100 человеко-лет против 4,3 на 100 человеко-лет соответственно, что дает значительное снижение риска микроваскулярных осложнений (на 13%). Подобная разница обусловлена меньшим количеством композитных почечных исходов, отражающих меньшее ухудшение ренальных функций в группе дулаглутида, чем в группе плацебо (3,5 на 100 человеко-лет против 4,1 на 100 человеко-лет соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ: 0,77–0,93).

Реализация нефропротективных эффектов, по сути, отодвигает момент развития почечных необратимых изменений и последующей почечной недостаточности. За период наблюдения в течение 5,4 года почечный исход развился у 17,1% участников в группе дулаглутида и у 19,6% участников в группе плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,93;  $p = 0,0004$ ). Наиболее явный эффект дулаглутида у пациентов с СД2 был достигнут для маркера новой макроальбинурии (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,68–0,87;  $p < 0,0001$ ), отражающей не только наличие, но и прогрессирование почечного повреждения [15]. Для других компонентов комбинированной конечной почечной точки в группе дулаглутида по сравнению с плацебо риск наступления событий составил:

- снижения рСКФ на 30% и более (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,78–1,01;  $p = 0,066$ );
- инициации заместительной почечной терапии (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,39–1,44;  $p = 0,39$ ).

К концу исследования соотношение А/Кр мочи в группе дулаглутида оставалось ниже, чем в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ), а рСКФ не различалась ( $p = 0,12$ ). За время исследования можно было предотвратить развитие почечного события у каждого 31-го пациента с СД2 при лечении дулаглутидом.

Не удалось подтвердить полученный ранее позитивный эффект дулаглутида на замедление снижения рСКФ у лиц с почечной недостаточностью (средняя рСКФ – 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в исследовании AWARD-7 [49]. Впрочем, при оценке чувствительности в исследовании REWIND было показано влияние дулаглутида на снижение рСКФ на 40, 50% и более, подтверждающее возможную ренопротекцию, которая заслуживает дальнейшего изучения.

Согласно полученным данным, применение дулаглутида положительно влияет на поддержание почечной функции, причем эффект был наиболее сильным в отношении развития макроальбуминурии. Это важно в отношении прогноза в целом, поскольку развившаяся альбуминурия является фактором, усиливающим дальнейшую прогрессию диабетической нефропатии, и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важным клиническим преимуществом дулаглутида является возможность его использования при тяжелых стадиях ХБП, что значительно расширяет спектр терапевтических возможностей в клинической практике [50, 51].

Частота ретинопатии за время наблюдения не изменилась. Профиль безопасности препарата дулаглутида в исследовании REWIND совпадал с ранее установленным профилем безопасности данного препарата, наиболее частыми оказались побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Результаты исследования REWIND демонстрируют яркие доказательства, что применение дулаглутида снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 даже в отсутствие исходной патологии сердца и сосудов при наличии ФР развития заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом. В сентябре 2019 г. Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовал включить в инструкцию препарата информацию о снижении риска MACE по результатам исследования REWIND. В феврале прошлого года в РФ также зарегистрировано новое показание для дулаглутида: препарат может быть назначен пациентам с СД2 не только для контроля гликемии, но и для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в случае как имеющихся факторов риска ССЗ, так и диагностированной кардиоваскулярной патологии.

## **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ – ВАЖНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ ДУЛАГЛУТИДА**

Проблема недостаточно низкой приверженности больных к лечению весьма актуальна для любой хронической патологии [52]. Пациенты с СД2 достаточно уязвимы в отношении неудовлетворительной приверженности

сахароснижающей терапии. Недостаточная приверженность – это одна из причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта сахароснижающих средств, включая влияние на HbA1c, массу тела и другие показатели повышения риска развития диабетических осложнений, ухудшения прогноза [53–55]. Для эффективной долгосрочной сахароснижающей терапии необходима высокая приверженность пациентов, что особенно касается инъекционных препаратов. Приверженность включает такие понятия, как комплаентность и уровень удержания на лечении [52]. Уровень удержания на препарате (число пациентов, продолжающих лечение через определенный промежуток времени) является важным показателем, позволяющим оценить успешность долгосрочного применения лекарственного средства.

В ретроспективном исследовании А.М. Svensson et al. [56] сравнивались уровни удержания лечения на нескольких арГПП-1 у пациентов с СД2, начавших терапию дулаглутидом ( $n = 3\,390$ ), лираглутидом ( $n = 3\,390$ ), ликсисенатидом ( $n = 3\,390$ ), эксенатидом QW ( $n = 3\,390$ ) за период с 23 мая 2015 г. по 15 октября 2017 г. Это исследование было выполнено с использованием выборки, извлеченной из Национального регистра здоровья Швеции (Swedish Healthcare Quality Registers). Через 2,5 года после начала лечения арГПП-1 уровень удержания различался между препаратами, был наиболее высоким для дулаглутида – 85% и составил для лираглутида, эксенатида QW, ликсисенатида 75,5, 69,4 и 66,6% соответственно. Кроме того, потребность в модификации лечения оказалась ниже у пациентов, получавших дулаглутид, по сравнению с пациентами, получавшими другие арГПП-1. Важно отметить, что пациенты, которые оставались на том же лечении в течение 1 года после начала приема назначенного сахароснижающего препарата, имели большее снижение уровня HbA1c и более устойчивое снижение массы тела.

Результаты анализа выявили наибольший уровень удержания у тех пациентов, которые начали применять дулаглутид в качестве первого арГПП-1 по сравнению с эксенатидом QW, лираглутидом и ликсисенатидом в течение 2,5 лет в условиях реальной практики. На практике при выборе сахароснижающего средства следует учитывать уровень удержания на препарате как один из предикторов его успешного применения без замены в течение долгосрочного эффективного лечения СД2.

Безусловно, важное преимущество дулаглутида – комфортная кратность применения (1 р/нед. в виде подкожной инъекции), что, несомненно, проще ежедневного введения препарата. Еще одно достоинство дулаглутида – готовая к применению (предзаполненная) шприц-ручка, которая отличается простой в использовании, имеет прикрепленную и скрытую от глаз пациента иглу. При выполнении инъекций не требуется проводить дополнительных манипуляций с иглой и титрацией дозы препарата. Простота и удобство применения дулаглутида позволяют пациенту сохранить привычный образ жизни [50]. Как продемонстрировали результаты исследования G. Matfin et al., 99% пациентов с СД2, которые впервые получали сахаросни-

жающую терапию инъекционными препаратами, легко справлялись с введением инъекций дулаглутида [57]. Более 96% пациентов отметили простоту использования устройства для его введения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание арГПП-1 является значительным достижением последнего времени в лечении СД2. При выборе арГПП-1 необходимо учитывать, что применение дулаглутида позво-

ляет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в широкой популяции пациентов с СД2 как со множественными факторами риска ССЗ, так и с атеросклеротическими заболеваниями (кроме сердечной недостаточности) в качестве дополнения к стандартной терапии ССЗ, что помогает решать задачи первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. 

Поступила / Received 11.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2021

Принята в печать / Accepted 01.04.2021

## Список литературы

- Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and Cardiovascular Disease: Epidemiology, Biological Mechanisms, Treatment Recommendations and Future Research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246–1258. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
- Wadwa R.P. Cardiovascular Disease Risk in Youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;3(7):197–204. doi: 10.1007/s11154-006-9016-y.
- Papathodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
- Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
- Rajpathak S.N., Aggarwal V., Hu F.B. Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):16–23. doi: 10.1007/s11892-009-0084-8.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Ahmed H.M., Khraishah H., Cho L. Cardioprotective Anti-Hyperglycaemic Medications: A Review of Clinical Trials. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2368–2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehx668.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
- Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of Glucose-Lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
- Holst J.J. Incretin Therapy for Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):2–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000516.
- Shaefer C.F. Jr, Kushner P., Aguilar R. User's Guide to Mechanism of Action and Clinical Use of GLP-1 Receptor Agonists. *Postgrad Med*. 2015;127(8):818–826. doi: 10.1080/00325481.2015.1090295.
- Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(6):427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017.
- Тюренок И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(1):66–75. Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/732/>.
- Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
- Scheen A.J. Dulaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(4):485–496. doi: 10.1080/14712598.2017.1296131.
- Smith L.L., Mosley J.F. 2<sup>nd</sup>, Parke C., Brown J., Barris L.S., Phan L.D. Dulaglutide (Tulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P T*. 2016;41(6):357–360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894510/>.
- Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F., Shurzinske L., Pechtner V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168–2176. doi: 10.2337/dc13-2759.
- Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., Guerci B., Skrivaneck Z., Milicevic Z. 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. doi: 10.2337/dc13-2761.
- Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrbach J.L. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
- Wysham C., Blevins T., Arakaki R., Colon G., Garcia P., Atisso C. 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. doi: 10.2337/dc13-2760.
- Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., Zimmermann A.G., Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimperide (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241–2249. doi: 10.2337/14-1625.
- Jendle J., Rosenstock J., Blonde L., Woo V., Gross J., Jiang H. et al. Better Glycemic Control and Less Weight Gain with once-Weekly Dulaglutide vs Once-Daily Insulin Glargine, both Combined with Pre-Meal Insulin Lispro, in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-4). *Diabetes*. 2014;(1 Suppl.):A246–A247.
- Ludvik B., Frias J.P., Tinahones F.J., Wainstein J., Jiang H., Robertson K.E. et al. Dulaglutide as Add-on Therapy to SGLT2 Inhibitors in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes (AWARD-10): A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):370–381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
- Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H. et al. Placebo-Controlled, Randomized Trial of the Addition of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Dulaglutide to Titrated Daily Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1024–1031. doi: 10.1111/dom.12937.
- Dungan K.M., Weitgasser R., Perez Manghi F., Pintilei E., Fahrbach J.L., Jiang H.H. et al. A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Added on to Glimperide in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):475–482. doi: 10.1111/dom.12634.
- Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Zimmermann A.G., Woodward B., Botros F.T. Body Weight and eGFR during Dulaglutide Treatment in Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1493–1497. doi: 10.1111/dom.13668.
- Jendle J., Grunberger G., Blevins T., Giorgino F., Hietpas R.T., Botros F.T. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(8):776–790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
- Chung W.K., Erion K., Florez J.C., Hattersley A.T., Hivert M.F., Lee C.G. et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671–1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
- Sposito A.C., Berwanger O., de Carvalho L.S.F., Saraiva J.F.K. GLP-1RAs in Type 2 Diabetes: Mechanisms that Underlie Cardiovascular Effects and Overview of Cardiovascular Outcome Data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.
- Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
- Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B. et al. 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.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

36. Marso S.P, Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.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.
37. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1 Suppl.):S103–S123. doi: 10.2337/dc19-S010.
38. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
39. Sander D., Sander K., Poppert H. Review: Stroke in Type 2 Diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8(5):222–229. doi: 10.1177/1474651408096677.
40. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
41. Singer D.E., Nathan D.M., Anderson K.M., Wilson P.W., Evans J.C. Association of HbA1c with Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 1992;41(2):202–208. doi: 10.2337/diab.41.2.202.
42. Chen R., Ovbigele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380–386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
43. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F.T. et al. The Effect of Dulaglutide on Stroke: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106–114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
44. Geijselaers S.L.C., Sep S.J.S., Stehouwer C.D.A., Biessels G.J. Glucose Regulation, Cognition, and Brain MRI in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75–89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
45. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colaco Harmand M., Martínez G. Effect of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Cognitive Impairment and Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
46. Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V., Ismail-Beigi F., Launer L.J., Punthakee Z., Sood A. Effect of Thiazolidinediones and Insulin on Cognitive Outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):485–491. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
47. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):307–318. doi: 10.14341/DM9660.
48. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., Diaz R., García-Pérez L.E., Lakshmanan 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. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3.
49. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):56–64. doi: 10.14341/DM12379.
50. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тertyчная Е.А., Мишра О.А. Агонист глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутид: в поисках молекулы выживания. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(2):49–58. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-49-58.
51. Fioretto P., Frascati A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической болезни почек. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):395–398. doi: 10.14341/DM9845.
52. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487–497. doi: 10.1056/NEJMra050100.
53. Guerci B., Chanan N., Kaur S., Jasso-Mosqueda J.G., Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019; 10(2):437–449. doi: 10.1007/s13300-019-0590-x.
54. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., McClure D.L., Plomondon M.E., Steiner J.F., Magid D.J. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality among Patients with Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836–1841. doi: 10.1001/archinte.166.17.1836.
55. Lin L.K., Sun Y., Heng B.H., Chew D.E.K., Chong P.N. Medication Adherence and Glycemic Control among Newly Diagnosed Diabetes Patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000429. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000429.
56. Svensson A.M., Toll A., Lebreck J., Miftaraj M., Franzén S., Eliasson B. Treatment Persistence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with GLP-1 Receptor Agonists in Clinical Practice in Sweden. *Diabetes Obes Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14276.
57. Matfin G., van Brunt K., Zimmermann A.G., Threlkeld R., Ignaut D.A. 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;9(5):1071–1079. doi: 10.1177/1932296815583059.

## References

1. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and Cardiovascular Disease: Epidemiology, Biological Mechanisms, Treatment Recommendations and Future Research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246–1258. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Wadwa R.P. Cardiovascular Disease Risk in Youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;3(7):197–204. doi: 10.1007/s11154-006-9016-y.
4. Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
5. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229–234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
6. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
7. Rajpathak S.N., Aggarwal V., Hu F.B. Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2010;10(1):16–23. doi: 10.1007/s11892-009-0084-8.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
9. Ahmed H.M., Khraishah H., Cho L. Cardioprotective Anti-Hyperglycaemic Medications: A Review of Clinical Trials. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2368–2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehx668.
10. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and Its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
11. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of Glucose-Lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2288–2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
12. Holst J.J. Incretin Therapy for Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27(1):2–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000516.
13. Shaefer C.F. Jr, Kushner P., Aguilar R. User's Guide to Mechanism of Action and Clinical Use of GLP-1 Receptor Agonists. *Postgrad Med.* 2015;127(8):818–826. doi: 10.1080/00325481.2015.1090295.
14. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017.
15. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):66–75. (In Russ.) Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/732/>.
16. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
17. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22 (1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
18. Scheen A.J. Dulaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):485–496. doi: 10.1080/14712598.2017.1296131.
19. Smith L.L., Mosley J.F. 2<sup>nd</sup>, Parke C., Brown J., Barris L.S., Phan L.D. Dulaglutide (Trulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P T.* 2016;41(6):357–360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894510/>.
20. Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F., Shurzinske L., Pechter V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2168–2176. doi: 10.2337/dc13-2759.
21. Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., Guerci B., Skrivaneck Z., Milicevic Z. 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. doi: 10.2337/dc13-2761.
22. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrback J.L. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
23. Wysham C., Blevins T., Arakaki R., Colon G., Garcia P., Atisso C. 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. doi: 10.2337/dc13-2760.
24. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., Zimmermann A.G., Pechter V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimperid (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2241–2249. doi: 10.2337/dc14-1625.

25. Jendle J., Rosenstock J., Blonde L., Woo V., Gross J., Jiang H. et al. Better Glycemic Control and Less Weight Gain with once-Weekly Dulaglutide vs Once-Daily Insulin Glargine, both Combined with Pre-Meal Insulin Lispro, in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-4). *Diabetes*. 2014;(1 Suppl):A246-A247.
26. Ludvik B., Frias J.P., Tinahones F.J., Wainstein J., Jiang H., Robertson K.E. et al. Dulaglutide as Add-on Therapy to SGLT2 Inhibitors in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes (AWARD-10): A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):370-381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
27. Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H. et al. Placebo-Controlled, Randomised Trial of the Addition of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Dulaglutide to Titrated Daily Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1024-1031. doi: 10.1111/dom.12937.
28. Dungan K.M., Weitgasser R., Perez Manghi F., Pintilei E., Fahrback J.L., Jiang H.H. et al. A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):475-482. doi: 10.1111/dom.12634.
29. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Zimmermann A.G., Woodward B., Botros F.T. Body Weight and eGFR during Dulaglutide Treatment in Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1493-1497. doi: 10.1111/dom.13668.
30. Jendle J., Grunberger G., Blevins T., Giorgino F., Hietpas R.T., Botros F.T. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):776-790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
31. Chung W.K., Erion K., Florez J.C., Hattersley A.T., Hivert M.F., Lee C.G. et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(9):1671-1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
32. Spósito A.C., Berwanger O., de Carvalho L.S.F., Saraiva J.F.K. GLP-1RAs in Type 2 Diabetes: Mechanisms that Underlie Cardiovascular Effects and Overview of Cardiovascular Outcome Data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.
33. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
34. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B. et al. 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.
35. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
36. Marso S.P., Bain S.C., Consoi A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.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.
37. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1 Suppl):S103-S123. doi: 10.2337/dc19-S010.
38. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
39. Sander D., Sander K., Poppert H. Review: Stroke in Type 2 Diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8(5):222-229. doi: 10.1177/1474651408096677.
40. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
41. Singer D.E., Nathan D.M., Anderson K.M., Wilson P.W., Evans J.C. Association of HbA1c with Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 1992;41(2):202-208. doi: 10.2337/diab.41.2.202.
42. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380-386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
43. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F.T. et al. The Effect of Dulaglutide on Stroke: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106-114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
44. Geijselaers S.L.C., Sep S.J.S., Stehouwer C.D.A., Biessels G.J. Glucose Regulation, Cognition, and Brain MRI in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
45. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colocho Harmand M., Martínez G. Effect of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Cognitive Impairment and Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
46. Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V., Ismail-Beigi F., Launer L.J., Punthakee Z., Sood A. Effect of Thiazolidinediones and Insulin on Cognitive Outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):485-491. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
47. Ostroumova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V., Rebrova E.V., Borisov M.S. Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Pathogenetic Mechanisms, the Effect of Antidiabetic Drugs. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(4):307-318. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9660.
48. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., Diaz R., García-Pérez L.E., Lakshmanan 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. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3.
49. Shamkhalova M.S., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nephroprotective Potential of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):56-64. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12379.
50. Ametov A.S., Nevolnikova A.O., Tertychnaya E.A., Mishra O.A. Dulaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist: in the Search for Survival Molecule. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(2):49-58. (In Russ.) doi: 2304-9529-2020-9-2-49-58.
51. Fioretto P., Frascari A. Role of Incretin Based Therapies in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):395-398. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9845.
52. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487-497. doi: 10.1056/NEJMra050100.
53. Guerci B., Chanan N., Kaur S., Jasso-Mosqueda J.G., Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019; 10(2):437-449. doi: 10.1007/s13300-019-0590-x.
54. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., McClure D.L., Plomondon M.E., Steiner J.F., Magid D.J. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality among Patients with Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836-1841. doi: 10.1001/archinte.166.17.1836.
55. Lin L.K., Sun Y., Heng B.H., Chew D.E.K., Chong P.N. Medication Adherence and Glycemic Control among Newly Diagnosed Diabetes Patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000429. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000429.
56. Svensson A.M., Toll A., Lebrek J., Miftaraj M., Franzén S., Eliasson B. Treatment Persistence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with GLP-1 Receptor Agonists in Clinical Practice in Sweden. *Diabetes Obes Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14276.
57. Matfin G., van Brunt K., Zimmermann A.G., Threlkeld R., Ignaut D.A. 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;9(5):1071-1079. doi: 10.1177/1932296815583059.

### Информация об авторах:

**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lena@obsudim.ru

**Соловьева Инна Владимировна**, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Information about the authors:

**Elena V. Biryukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lena@obsudim.ru

**Inna V. Solovyeva**, Assistant, of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia