

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА – НОВОГО АНАЛОГА ГПП-1 ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ

Агонисты рецепторов ГПП-1 – класс лекарственных средств с высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности, рекомендованный в качестве препаратов второго выбора после метформина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Дулаглутид – аналог ГПП-1, разработанный с помощью рекомбинантных технологий для подкожных инъекций один раз в неделю и одобренный для применения в качестве монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими средствами во многих странах. Результаты рандомизированных многоцентровых клинических исследований продемонстрировали преимущество монотерапии дулаглутидом в отношении гликемического контроля перед метформином у пациентов, ранее находящихся на диетотерапии, и не меньшую эффективность в сравнении с монотерапией лираглутидом при ежедневных инъекциях. При использовании в комбинации с другими сахароснижающими средствами (включая метформин, препараты сульфонилмочевины, метформин и пиоглитазон, метформин и прандиальный инсулин, инсулин гларгин) дулаглутид обладал не меньшей эффективностью, чем лираглутид 1,8 мг в день, и статистически более значительно снижал уровень гликированного гемоглобина, чем ситаглиптин, эксенатид для инъекций дважды в день и инсулин гларгин, в исследованиях продолжительностью 26–104 недели. При этом дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед приводил к снижению веса, сохраняющемуся на протяжении двух лет терапии. Дулаглутид в целом хорошо переносился, а удобная одноразовая шприц-ручка для инъекций препарата один раз в неделю позволила существенно улучшить качество жизни пациентов и приверженность к лечению.

Ключевые слова: дулаглутид, ГПП-1, сахарный диабет.

A.S. POGORELOVA, PhD in medicine, V.V. FADEEV, MD, Prof., Associate of RAS
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
EFFICACY AND SAFETY OF DULAGLUTIDE: A NOVEL ONCE-WEEKLY GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGUE

GLP-1 receptor agonists are a class of drugs with high efficacy, a good safety profile recommended as second-line drugs after metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Dulaglutide is a GLP-1 analogue designed for once weekly subcutaneous injection using recombinant technology and approved for use as monotherapy or in combination with other hypoglycemic agents in many countries. The randomized multicenter clinical trials have shown the advantage of dulaglutide monotherapy it had with respect to glycemic control over metformin in patients previously on diet therapy and no less efficacy compared with liraglutide monotherapy in daily injections. When used in combination with other hypoglycemic agents (including metformin, sulfonylurea preparations, metformin and pioglitazone, metformin and prandial insulin, insulin glargine), dulaglutide was no less effective than liraglutide at a dose of 1.8 mg per day and lowered the glycated hemoglobin level more significantly than sitagliptin, exenatide for injections twice a day and insulin glargine in the studies lasting 26–104 weeks. In this case, dulaglutide at a dose of 1.5 mg/week resulted in a weight loss lasting for two years of therapy. Dulaglutide was generally well tolerated, and a convenient disposable once-weekly self-injecting syringe-pen of the drug significantly improved the patient's quality of life and encouraged adherence to therapy.

Keywords: dulaglutide, GLP-1, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что распространенность сахарного диабета (СД) в мире в 1980 г. составляла 108 млн человек. К 2014 г. этот показатель вырос до 422 млн [3]. В 1980 г. в арсенале диабетолога были лишь три группы сахароснижающих средств: инсулин, препараты сульфонилмочевины и бигуаниды. Глюкозоцентрическая теория определяла выбор агента, и лишь противопоказания его ограничивали. К 2014 г. появилось еще 5 групп сахароснижающих препаратов, а к 2017 г. их стало 9. Несмотря на технологический прогресс, смертность людей с СД с 2000 по 2015 г. в мире возросла с 1,0 до 1,6 млн человек в год [30], а в России смертность людей с СД2 увеличивается от 1,4 до 17,7% ежегодно [1]. Означает ли это отсутствие правиль-

ной тактики в лечении пациентов? Представляет интерес вопрос выбора терапевтического агента в условиях современного разнообразия как со стороны врача, так и со стороны пациента. Ведь именно предпочтения пациента зачастую оказываются краеугольным камнем лечебной тактики. Более того, не столько важен первоначальный выбор, сколько приверженность к лечению.

Основной причиной смерти лиц с диабетом являются макрососудистые осложнения [30]. В этой связи преимущество всегда будет на стороне сахароснижающего препарата, не только доказавшего сердечно-сосудистую безопасность, но и способного снизить вероятность острых сердечно-сосудистых событий. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – растущий класс новейших терапевтических средств – являются одними из самых перспектив-

ных кардиопротективных молекул. Эндогенный ГПП-1 – пептидный гормон, выделяющийся L-клетками кишечника в ответ на прием пищи [2]. Эффекты ГПП-1 включают в себя стимуляцию секреции инсулина, торможение продукции глюкагона, замедление опорожнения желудка и более быстрое наступление насыщения [2]. Кроме того, рецепторы ГПП-1 присутствуют во многих других тканях организма, включая мозг, сердце, печень, экзокринную часть поджелудочной железы, почечные канальца, кости и др., активация которых приводит к изменениям, совершенно независимым от уровня гликемии [2]. Однако нативный ГПП-1 имеет очень короткий период полувыведения (<2 минут) ввиду его деградации под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [24], делая его бесперспективным для терапевтического применения. В настоящее время синтезировано несколько рекомбинантных молекул – аналогов нативного ГПП-1, модифицированных с целью увеличения периода полувыведения из плазмы крови. Целью данного обзора является оценка клинической эффективности и профиля безопасности дулаглутида – новейшего из группы аналогов ГПП-1, зарегистрированного в России в июне 2016 г.

СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ДУЛАГЛУТИДА

Дулаглутид является рекомбинантным белком, который получен в результате соединения аналога ГПП-1 человека с Fc-фрагментом модифицированного иммуноглобулина G4 (IgG4) человека через аминокислотный линкер [19, 21]. Часть молекулы дулаглутида – аналог ГПП-1, на 90% гомологична аминокислотной последовательности эндогенного ГПП-1 (фрагмент 7-37), но со структурными изменениями: замена аминокислоты в положении 8 позволяет избежать быстрого расщепления ферментом ДПП-4 [19]. Fc-домен увеличивает период полувыведения молекулы из плазмы до 4–5 дней, растворимость, стабильность и активность соединенного с ним компонента [9], а наличие аминокислотного линкера улучшает связывание дулаглутида с рецепторами, повышая тем самым его активность [19]. Таким образом, строение молекулы дулаглутида позволяет вводить его в инъекции небольшого объема в виде готового к применению раствора через тонкую иглу 1 раз в неделю [17].

Наконец, особенности строения молекулы дулаглутида определяют низкий потенциал иммуногенности данного препарата, что было достигнуто посредством модификации Fc-фрагмента IgG4 и замены аргининового остатка на глициновый в аналоге ГПП-1 для устранения потенциального T-клеточного эпитопа [19].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакокинетические характеристики дулаглутида у лиц с СД2 не отличаются от таковых у здоровых добровольцев и не зависят от места и времени инъекции препарата (плечо, живот или бедро) [17]. Дулаглутид медленно всасывается, достигая максимальной стабильной кон-

центрации в плазме крови в течение 24–72 ч (медиана 48 ч) [17]. Равновесные концентрации препарата в плазме наблюдаются через 2–4 недели [17]. После инъекции первой дозы 0,75 или 1,5 мг дулаглутида средняя абсолютная биодоступность составила 65 и 47% соответственно [3]. Средние объемы распределения дулаглутида при подкожном введении 0,75 или 1,5 мг до равновесного состояния составляли примерно 19,2 л (диапазон 14,3–26,4) и 17,4 л (диапазон 9,3–33) соответственно [3].

Основной путь метаболизма дулаглутида включает деградацию на составляющие аминокислоты в рамках общего катаболизма белков. Средний установленный клиренс дулаглутида в равновесном состоянии составляет примерно 0,111 л/ч для дозы 0,75 и 0,107 л/ч для дозы 1,5 мг/нед [17]. Период полувыведения дулаглутида в обоих случаях равняется приблизительно 5 дням [17]. Пол, возраст, раса, этническая принадлежность, индекс массы тела (ИМТ) и наличие почечной или печеночной недостаточности не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические свойства дулаглутида [7, 17].

Дулаглутид активирует рецептор ГПП-1 на клеточной мембране, связанный с аденилатциклазой β -клеток поджелудочной железы. Таким образом, препарат повышает глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы посредством увеличения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и подавляет избыточную постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы [4, 15]. Кроме того, дулаглутид снижает аппетит, стимулирует чувство насыщения, уменьшая тем самым количество потребляемой пищи и способствуя снижению массы тела [19].

Инсулин секретируется в ответ на поступление глюкозы в два этапа. Известно, что первая фаза секреции инсулина у лиц с СД2 нарушена [2]. Результаты клинических исследований дулаглутида при СД2 показали, что препарат восстанавливает первую фазу инсулинового ответа и повышает уровень его секреции во второй фазе [10]. У пациентов с СД2, получавших дулаглутид, наблюдалось дозозависимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак и постпрандиального уровня гликемии [15].

Введение дулаглутида 1 раз в неделю у пациентов с СД2 оказывало статистически значимое по сравнению с плацебо дозозависимое улучшение функции β -клеток поджелудочной железы на основании оценки гомеостатической модели (НОМА-% β) на 12 и 16 неделях лечения [20, 28]. Более того, динамика улучшения функции β -клеток (НОМА-% β) оказалась лучше у пациентов с СД, получавших дулаглутид в монотерапии на 26 и 52 неделях исследования, чем у лиц, находившихся на монотерапии метформином [27]. Добавление дулаглутида в дозах 0,75 и 1,5 мг к предшествующей терапии метформином \pm пиоглитазон увеличивало НОМА-% β в большей степени, чем добавление эксенатида или ситаглиптина [29, 31], и в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю не имело статистических различий с ежедневным введением лираглутида [11].

Чувствительность к инсулину периферических тканей, изучаемая с помощью модели оценки гомеостаза

(НОМА2-%S), оказалась значительно ниже при введении дулаглутиды в обеих дозах по сравнению с группой лиц, получавших метформин, свидетельствуя о преимущественно β -клеточном механизме гипогликемического действия препарата [27].

Вместе с тем дулаглутид замедляет опорожнение желудка: наибольший эффект наблюдается после введения первой дозы препарата и уменьшается при последующих инъекциях [6]. Тем не менее следует соблюдать осторожность при применении лекарств, требующих быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Согласно результатам исследований клинически значимого взаимодействия дулаглутиды с парацетамолом, аторвастатином, дигоксином, лизиноприлом, метопрололом, варфарином, ситаглиптином или пероральными контрацептивами не отмечалось [14].

Влияние дулаглутиды на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) исследовалось на 26 неделе II фазы клинических исследований с участием пациентов с СД2 (исходный уровень АД 90–140/60–90 мм рт. ст.) [16]. Статистически значимое по сравнению с плацебо снижение суточного систолического АД произошло на 16 неделе добавления дулаглутиды в дозе 1,5 мг/нед ($p \leq 0,001$) и сохранялось после 26 недели исследования ($p = 0,002$) [16]. Аналогичный эффект при добавлении дулаглутиды в дозе 0,75 мг наблюдался с 26 недели лечения [16]. Введение дулаглутиды сопровождалось увеличением ЧСС на 2–4 уд/мин [16].

Кроме того, снижение веса при назначении дулаглутиды у пациентов с СД2 приводило к улучшению ряда показателей сердечно-сосудистого риска, включая общий холестерин и липопротеиды низкой плотности [23, 31], липопротеиды высокой плотности [5], триглицериды [31] и уровень С-реактивного белка [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА

Применение дулаглутиды у пациентов с СД2 изучалось в рамках программы рандомизированных исследований III фазы AWARD (от *англ.* Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – «Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутиды] при сахарном диабете») с участием более 5 000 пациентов. Клиническая эффективность препарата в исследованиях AWARD 1–9 оценивалась на различных этапах терапии пациентов с неконтролируемым СД2 и в различных комбинациях с другими сахароснижающими средствами [5, 11, 12, 18, 23, 25, 27, 31]. В исследовании AWARD-3 участвовали пациенты, ранее не получавшие сахароснижающую терапию, препаратом сравнения служил метформин [27]. В AWARD-5 [29] и AWARD-6 [11] – те, кто получали только метформин; эффективность добавления дулаглутиды сравнивалась с добавлением ситаглиптина 100 мг/сут и плацебо или лираглутида 1,8 мг/сут. В остальных исследованиях AWARD пациенты принимали метформин в комбинации с пиоглитазоном (AWARD-1 [31]), глимепиридом (AWARD-2 [18]) или инсулином лизпро (AWARD-4 [5]) либо только глимепирид (AWARD-8 [12]) или инсулин гларгин

(AWARD-9 [25]). Препаратами сравнения служили эксенатид 10 мкг дважды в сутки и плацебо (AWARD-1), инсулин гларгин с титрацией дозы (AWARD-2 и AWARD-4). Демографические характеристики пациентов в целом были сходны между группами лечения и различными исследованиями. В исследованиях AWARD средний возраст (\pm стандартная ошибка среднего) пациентов колебался от 56 ± 10 до 60 ± 9 лет, а ИМТ (\pm стандартная ошибка среднего) – от 31 ± 4 до 34 ± 6 кг/м². При этом тяжесть и длительность заболевания были наименьшими в исследовании монотерапии (AWARD-3), большими в исследованиях комбинаций 2 и 3 препаратов (AWARD-5, -6, -8 и AWARD-1, -2 соответственно) и наибольшими в исследовании комплексной инсулинотерапии (AWARD-4, -9).

МОНОТЕРАПИЯ

Исследование AWARD-3 – рандомизированное двойное слепое исследование, целью которого было доказать не меньшую по сравнению с метформином 1 500–2 000 мг/сут эффективность дулаглутиды в дозах 0,75 и 1,5 мг в качестве монотерапии при СД2 [27]. Включенные в исследование пациенты находились на диетотерапии или получали один пероральный сахароснижающий препарат (ПСП) в дозе меньшей или равной 50% от максимально рекомендованной. Средний уровень HbA_{1c} составил $7,6 \pm 0,9\%$. После истечения двухнедельного периода отмены ПСП участникам исследования назначались метформин 1 500–2 000 мг/сут или дулаглутид 0,75 или 1,5 мг/нед. Через 26 недель наблюдения применение дулаглутиды привело к статистически более значимому по сравнению с метформином снижению уровня HbA_{1c} – на 0,71 и 0,78% соответственно. Введение дулаглутиды в дозе 1,5 мг вызывало дополнительное, более значимое по сравнению с препаратом сравнения снижение HbA_{1c} к 52 неделе исследования ($p < 0,002$). Таким образом, количество пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ к 26 неделе, было больше в группах дулаглутиды (62–63%), несмотря на отсутствие статистических различий в динамике массы тела между получавшими дулаглутид и метформин ($-2,29$ vs $-2,22$ кг, NS).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

AWARD-5 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение превосходства дулаглутиды 0,75 и 1,5 мг/нед по сравнению с плацебо при добавлении к метформину и не меньшей эффективности, чем ситаглиптина 100 мг/сут [23]. Включенные пациенты получали метформин в дозе более 1 500 мг ежедневно и имели уровень HbA_{1c} $8,1 \pm 1,1\%$. На 26 неделе дулаглутид в обеих дозах показал статистически более значимое, чем плацебо, снижение уровня HbA_{1c} (на 1,01–1,22%). На 52 неделе в группе пациентов, получавших дулаглутид, зарегистрировано более значимое, чем в группе ситаглиптина, снижение HbA_{1c} , наибольшее – в случае применения дозы 1,5 мг/нед ($-1,10\%$ vs ситаглиптин $-0,39\%$; $p < 0,001$).

Преимущество сохранялось вплоть до 104 недели исследования. Достижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в обеих группах дулаглутид достигнута в большем проценте случаев, чем в группе ситаглиптина, как на 52, так и на 104 неделе терапии (45–58 vs 31–33%; $p < 0,001$). Результат соотносится со снижением массы тела, также более значимым в обеих группах, где принимали дулаглутид (-2,6–(-)3,03 vs -1,53 кг; $p < 0,001$).

В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AWARD-8 сравнивалась эффективность монотерапии дулаглутидом 1,5 мг/нед в сравнении с плацебо у пациентов, получавших глимепирид в дозе ≥ 4 мг/сут [12]. Средний уровень HbA_{1c} включенных в исследование пациентов составил 8,4%. Дулаглутид также продемонстрировал статистически значимое по сравнению с плацебо снижение уровня HbA_{1c} уже к 24 неделе исследования, больший процент пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (55,3 vs 18,9%, $p < 0,001$) при отсутствии существенных различий в динамике массы тела между групп.

Крайне интересны результаты исследования AWARD-6, сравнивающего эффективность добавления к метформину $\geq 1\ 500$ мг/сут дулаглутид 1,5 мг/нед или аналога ГПП-1 лираглутид 1,8 мг/сут [11]. Средний уровень HbA_{1c} составил $8,1 \pm 0,8\%$. Результаты доказали не меньшую по сравнению с лираглутидом сахароснижающую эффективность дулаглутид при инъекции 1 раз в неделю. Также не было статистически значимых различий в количестве пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$. Однако в группе дулаглутид снижение веса оказалось статистически менее значимым, чем среди получавших лираглутид (-2,9 vs -3,6 кг; $p = 0,001$).

При добавлении дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед к инсулину гларгину у пациентов с неконтролируемым СД2 по результатам исследования AWARD-9 достигалось статистически значимое по сравнению с плацебо снижение уровня HbA_{1c} (-1,44 vs -0,67%, $p < 0,001$) при значительно меньшей дозе инсулина и уменьшении массы тела в группе «дулаглутид/инсулин гларгин» (-2,4 \pm 0,39 кг, $p < 0,001$) [25].

В AWARD-1 изучалось применение трех сахароснижающих препаратов: сравнительная характеристика дулаглутид в дозах 0,75 и 1,5 мг/нед, другого агониста рецепторов ГПП-1 – эксенатид 10 мкг дважды в сутки и плацебо в комбинации с метформином 1 500–3 000 мг в день и пиоглитазоном 30–45 мг в день [31]. Средний уровень HbA_{1c} включенных в исследование пациентов составлял $8,1 \pm 1,3\%$. Через 26 недель наблюдения отмечено статистически более значимое снижение уровня HbA_{1c} в обеих группах терапии дулаглутидом в сравнении с плацебо (-1,3–(-)1,51%) и эксенатидом (-1,51, -1,30, -0,99% соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Преимущество дулаглутид сохранилось и на 52 неделе исследования. Также в обеих группах (1,5 и 0,75 мг) процент достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ оказался статистически более значимым по сравнению с эксенатидом и плацебо (78, 66, 52, 43% соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Снижение массы тела не отличалось среди пациентов, находившихся на терапии дулаглутидом

1,5 мг/нед и эксенатидом 10 мкг дважды в сутки (-1,30 vs -1,07 кг, NS), и было несколько ниже в группе 0,75 мг дулаглутид ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности дулаглутид в дозах 0,75 и 1,5 мг в сравнении с инсулином гларгином проведено рандомизированное открытое исследование AWARD-2 [18]. Включенные пациенты получали метформин в дозе ≥ 1500 мг/сут и глимепирид в дозе как минимум 4 мг/сут и имели уровень HbA_{1c} $8,1 \pm 1,0\%$. В течение первых 10–12 недель были отменены другие ПСП, а дозы метформина и глимеперида увеличены до максимально переносимых. Титрация дозы инсулина гларгина проводилась до достижения уровня гликемии натощак < 100 мг/дл (5,5 ммоль/л). Через 52 недели терапии дулаглутидом в дозе 1,5 мг, но не 0,75 мг отмечалось статистически более значимое, чем в группе инсулина гларгина, снижение уровня HbA_{1c} (-1,08 vs 0,63%, $p < 0,001$) и большее количество пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (53 vs 31%, $p < 0,001$). Преимущество сохранялось и на 78 неделе наблюдения. В обеих группах лечения дулаглутидом 1,5 и 0,75 мг/нед наблюдалось снижение массы тела (-1,87 и -1,33 кг соответственно), тогда как на фоне терапии инсулином гларгином произошло увеличение веса в среднем на 1,44 кг ($p < 0,001$).

Наконец, в рандомизированном открытом исследовании AWARD-4 проводилось сравнение дулаглутид в дозе 1,5 и 0,75 мг/нед с инсулином гларгином по алгоритму лечения до цели [5]. В работе приняли участие пациенты с неконтролируемым СД на фоне инъекций инсулина лизпро в комбинации или без дополнительного приема метформина 1 500 мг/сут. Средний исходный уровень HbA_{1c} составил 8,5%. Через 26 недель терапии в группах дулаглутид 1,5 и 0,75 мг/нед достигнуто статистически более значимое снижение уровня HbA_{1c} в сравнении с группой инсулина гларгина (-1,64 и -1,59 vs -1,41% соответственно; $p < 0,05$) и процента пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (68,69 vs 57% соответственно; $p = 0,14$, 0,010 соответственно). Преимущество дулаглутид сохранилось и на 52 неделе исследования. Снижение массы тела произошло только в группе дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед: в среднем на 0,87 кг, хотя прибавка веса в группе дулаглутид в дозе 0,75 мг/нед оказалась меньше, чем в группе инсулина гларгина (0,18 vs 2,33 кг, $p < 0,0001$).

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА

В клинических исследованиях дулаглутид I и II фазы наиболее частыми побочными эффектами были дозозависимые диспепсические явления, характерные для всех агонистов рецепторов ГПП-1 [4, 28]. Пациенты также сообщали о локальной реакции в месте инъекции препарата, головных болях и назофарингитах. Кроме того, регистрировалось дозозависимое увеличение ЧСС [4, 28]. По результатам шести исследований AWARD в целом распространенность нежелательных явлений в группах дулаглутид была сравнима с таковой в группах терапии эксенатидом, метформином, ситаглиптином и лираглутидом [5, 11, 18, 23, 27, 31]. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в исследованиях AWARD-1

и AWARD-5 были более распространены в группе дулаглутид 1,5 и 0,75 мг (30–47%), чем в группе плацебо (18–23%, $p < 0,05$) и в группе ситаглиптина (23%, $p < 0,05$), варьировали от легких до средних по тяжести и купировались со временем [5, 11, 12, 18, 29, 23, 27]. В исследованиях AWARD-2, AWARD-4 и AWARD-8 тошнота, рвота и диарея также чаще встречались в группе терапии дулаглутидом в обеих дозах по сравнению с группой инсулина гларгина ($p < 0,001$) и глимепирида ($p < 0,001$) [5, 12, 18]. Тем не менее частота гастроинтестинальных симптомов не различалась в группах дулаглутид, лираглутида, эксенатида, метформина и была ниже в группе дулаглутид 0,75 мг/нед по сравнению с группой эксенатида 10 мкг дважды в сутки (30 vs 42%, $p < 0,05$).

Несмотря на противоречивые данные, остается настоятельность в отношении риска панкреатита при применении препаратов инкретинового ряда в сравнении с сахароснижающими средствами другого механизма действия. Уровень ферментов поджелудочной железы (липазы и/или панкреатической амилазы) возрастал у пациентов, получавших дулаглутид во всех исследованиях AWARD [5, 11, 12, 18, 27, 31, 23]. Однако только в ходе AWARD-2 у троих пациентов, рандомизированных в группу дулаглутид, развился острый панкреатит на 1, 302 и 107 день терапии [18]. Два из этих случаев были острыми и один – с обострением хронического панкреатита соответственно. Двое получали дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед, один пациент находился на терапии дулаглутидом 0,75 мг/нед. В целом у 12 человек во II и в III фазе клинических исследований возникли нежелательные явления, ассоциированные с панкреатитом, у 5 из них диагноз панкреатита был подтвержден [18]. Несмотря на возникновение панкреатита также у троих участников исследований, не получавших терапию препаратами инкретинового ряда, при назначении дулаглутида рекомендовано уделять особое внимание признакам панкреатита и отменить препарат при подозрении на острое состояние.

Частота гипогликемии в исследованиях AWARD была низкой и зависела от предшествующей терапии, ассоциированной с гипогликемией. При сравнении дулаглутид и эксенатида пациенты в группе дулаглутид реже сообщали об эпизодах гипогликемии, чем в группе эксенатида (10,4 vs 15,9%, $p = 0,007$) [31]. Терапия дулаглутидом в дозах 1,5 и 0,75 мг также реже приводила к гипогликемии, чем инсулином гларгином (55,3; 54,4; 69,1% соответственно; $p = 0,001$ для дулаглутид 1,5 мг и $p < 0,001$ для дулаглутид 0,75 мг) [18]. Несмотря на один эпизод тяжелой гипогликемии в группе дулаглутид/инсулина гларгина в исследовании AWARD-9, статистически значимых различий в частоте гипогликемии между группами дулаглутид/инсулина гларгина и плацебо/инсулина гларгина не выявлено [25]. Статистически значимых различий в частоте гипогликемии между группами дулаглутид 1,5 и 0,75 мг и метформина в исследовании AWARD-3 также не зарегистрировано. В исследованиях AWARD-5 эпизоды гипогликемии возникали в 10,2% случаев в группе дулаглутид 1,5 мг, в 5,3% случаев в группе дулаглутид 0,75 мг и в 4,8% в группе ситаглиптина (значение

р не указано) [23]. Распространенность гипогликемии в AWARD-6 составила 9% для дулаглутид и 6% для лираглутида (значение p не указано) [11].

Изменения АД на фоне терапии дулаглутидом статистически не различались с таковыми при лечении метформином, лираглутидом, эксенатидом, ситаглиптином или инсулином гларгином [5, 11, 18, 23, 27, 31]. Также не отмечено различий при сравнении ЧСС в группе дулаглутид, метформина, лираглутида и эксенатида [11, 27]. Однако на 52 неделе дулаглутид в дозах 0,15 и 0,75 мг приводил к статистически более значимому повышению ЧСС по сравнению с ситаглиптином (2,4, 2,1, -0,3 уд/мин соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [23]. По результатам AWARD-4 дулаглутид 1,5 мг также увеличивал ЧСС в сравнении с инсулином гларгином (2,38 vs 0,93 уд/мин, $p = 0,047$) [5].

На основании результатов исследования дулаглутид у крыс в связи с дозозависимым увеличением вероятности С-клеточных опухолей щитовидной железы, несмотря на отсутствие подобной зависимости у людей и динамики уровня кальцитонина во всех исследованиях AWARD [5, 11, 12, 18, 29, 23, 27, 31], дулаглутид не рекомендовано назначать пациентам с медуллярным раком щитовидной железы [13].

Необходимо отметить, что процент выбывания из исследования в целом не различался среди получавших дулаглутид, эксенатид, инсулин гларгин, метформин, ситаглиптин или лираглутид [5, 11, 18, 23, 27, 31].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

В то время как клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дулаглутид, успех терапии будет зависеть от приверженности пациентов к лечению. В этом аспекте инъекционная форма сахароснижающего препарата может быть ассоциирована со страхом инъекций, ошибками техники введения препарата и пропуском инъекций вследствие различных причин. Необходимо уделять особое внимание отношению пациентов к лечению и выбору препаратов с учетом их пожеланий.

Шприц-ручка, содержащая дулаглутид в дозах 0,75 мг/0,5 мл и 1,5 мг/0,5 мл, представляет собой готовое к использованию одноразовое устройство с автоматическим подтверждением введения дозы. Недавно проведенное многоцентровое открытое исследование с участием амбулаторных пациентов, не выполнявших ранее инъекции, продемонстрировало высокую приверженность к использованию данной шприц-ручки [22]. Практически 99% пациентов сообщили о том, что использовать ручку «легко» или «очень легко», отметили скрытую от глаз иглу, что существенно снизило страх инъекции к 4 неделе терапии, и слышимый щелчок при завершении инъекции, подтверждающий полное введение дозы препарата.

В четырех из исследований AWARD также исследовался уровень удовлетворенности проводимой терапией. Опросник удовлетворенности терапией диабета (от *англ.* –

The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire DTSQ) использовался в рамках исследований AWARD-1 и AWARD-3 [27, 31]. По результатам опроса показатели удовлетворенности лечением существенно улучшились по сравнению с исходными к 26 и 52 неделям терапии и оказались лучше, чем в группах эксенатида и плацебо. В исследовании AWARD-2 пациенты в группе дулаглутида сообщали о повышении способности к ежедневной деятельности и снижении уровня беспокойства в сравнении с группой лиц, получавших инсулин гларгин [18]. Результаты удовлетворенности лечением в исследовании AWARD-6 в целом существенно не различались между группами терапией лираглутидом и дулаглутидом, однако во второй группе существенно улучшилась способность к расширению физической активности и уровень качества жизни [11].

Представленные результаты свидетельствуют о высоком уровне удовлетворенности лечением дулаглутидом среди пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированная высокая эффективность и хороший профиль безопасности аналогов ГПП-1 позволяет считать данный класс препаратов наиболее перспективным в отношении не только достижения целевых показателей гликемии у лиц с СД2, но и повышения приверженности к лечению и снижения риска сердечно-сосудистых катастроф, до сих пор являющихся основной причиной смерти пациентов с СД. Долгосрочное исследование сердечно-сосудистой безопасности дулаглутида REWIND, окончание которого планируется в июле 2018 г., обещает осветить перспективу применения дулаглутида для профилактики острых кардиоваскулярных событий при СД2 и расширить сферу использования препарата.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета РФ: статус 2015 и данные исследования с активным скринингом модуля «Диабет-центр», 3.03.2016. www.diaregistry.ru/ Vikulova OK. State Diabetes Mellitus Register: 2015 status and research data with active screening of the Diabetes Center module, 3.03.2016. www.diaregistry.ru.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. / Dedov II, Shestakova MV. Incretins: a new milestone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Practice guidelines for practitioners. Moscow: Deepak, 2010.
3. Angela M Thompson, Jennifer M Trujillo. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2016, 9: 125-136.
4. Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HD, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 434-438.
5. Blonde L, Jendle J, Gross J. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*, 2015, 385: 2057-66.
6. Chien JY, Cui S, Chaudhary A, Loghin C. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog does not affect gastric emptying of acetaminophen after multiple dosing in healthy subjects. *Diabetes*, 2010, 59(Suppl 1): Abs 600-P.
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. A study comparing dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in participants with type 2 diabetes (T2D) and moderate or severe chronic kidney disease (CKD) (AWARD-7). (NCT01621178). Updated 2017 Jul 24. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621178>.
8. ClinicalTrials.gov [Internet]. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). (NCT01394952). Updated 2016 Oct 21; cited 2017 Feb 27. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>.
9. Czajkowski DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(10): 1015-1028.
10. de la Peña A, Loghin C, Cui X, Zhang X, Kapitza C, Kelly RP. Once-weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Apr, 19(4): 517-523.
11. Dungan K, Povedano ST, Forst T. 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): 1349-57.
12. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, Shell J, Robertson KE. 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 May, 18(5): 475-82.
13. Eli Lilly. Trulicity REMS (risk evaluation and mitigation strategy). Available from: www.trulicityrems.com. Accessed August 10, 2015.
14. European Medicines Agency. Assessment report: Trulicity (dulaglutide), 2014. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf.
15. European Medicines Agency. TrulicityTM: summary of product characteristics. 2015. www.ema.europa.eu. Accessed 21 Sept 2015.
16. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*, 2014, 64(4): 731-7.
17. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2241-2249. doi: 10.2337/dc14-1625.
18. Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 287-296. doi: 10.1002/dmrr.1080.
19. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med*, 2012, 29(10): 1260-7.
20. Geiser JS, Heathman MA, Cui X, Martin J, Loghin C, Chien JY, de la Pen'a A. Clinical Pharmacokinetics of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Analyses of Data from Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet*, Published online 27 Oct 2015.
21. Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM, Mancillas-Adame L, Lando LF. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014, 126(6): 60-72.
22. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, 9(5): 1071-1079.
23. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2149-58.
24. Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SG. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(5): 1114-1128.
25. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. 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 Jun, 19(7): 1024-1031.
26. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
27. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2168-78.
28. Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(5): 418-25.
29. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once weekly dulaglutide vs sitagliptin after two years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase 3 study. *Diabetes Obes Metab*, 2015. doi: 10.1111/dom.12479.
30. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015, Department of information, Evidence and Research WHO, Geneva, Jan 2017.
31. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added on to pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2159-67.