



Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Демидова Т. Ю., Титова В. В., Скуридина Д. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) доказали свои преимущества в стойком снижении гликемии и HbA1c и достижении целевого контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) как монотерапия или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Эти препараты также проявляют высокую эффективность в снижении массы тела как для пациентов с СД2, так и без него.

Результаты исследований говорят о потенциале арГПП-1 в снижении сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с ранее имевшими атеросклеротическими заболеваниями. Хотя при низком риске сердечно-сосудистых заболеваний подобные эффекты могут быть менее очевидны.

Наличие побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высокая стоимость и низкая доступность препаратов могут быть ограничением для их использования. Кроме того, преимущества в отношении возможной профилактики поздних осложнений СД2 внутри группы неоднородны, при наличии у пациента факторов риска преимущества могут иметь препараты с доказанным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы. Таким образом, в некоторых случаях пациентам может понадобиться смена препарата внутри данного класса. При этом важно осуществлять плавный переход между препаратами для оптимизации лечения сахарного диабета и минимизации побочных эффектов.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые исходы.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Титова В. В., Скуридина Д. В. Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 18–25. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-23

Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Daria V Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGPP-1) have proven their advantages in persistent reduction of glycemia and HbA1c and achieving targeted control in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) as monotherapy or in combination with other medications. These drugs are also highly effective in reducing body weight for both patients with and without DM2.

The research results indicate the potential of arGPP-1 in reducing cardiovascular events, especially in patients with pre-existing atherosclerotic diseases. Although with a low risk of cardiovascular disease, such effects may be less obvious.

The presence of side effects, especially from the gastrointestinal tract (GI tract), the high cost and low availability of drugs may be a limitation for their use. In addition, the advantages in relation to the possible prevention of late complications of DM2 within the group are heterogeneous, if the patient has risk factors, drugs with proven effects on cardiovascular and renal outcomes may have advantages. Thus, in some cases, patients may need to change the drug within this class. At the same time, it is important to make a smooth transition between drugs to optimize the treatment of diabetes mellitus and minimize side effects.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular outcomes.

For citation: Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Daria V Skuridina. Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 18–25. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-23

Введение

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются классом инкретиновых препаратов, применяемых для контроля гипергликемии

и снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти препараты оказывают воздействие на различные физиологические механизмы, связанные с патогенезом диабета

2 типа: они стимулируют секрецию инсулина в ответ на гипергликемию и подавляют секрецию глюкагона, что способствует контролю уровня глюкозы в крови. Кроме того, они замедляют процесс опорожнения желудка, уменьшают аппетит и способствуют снижению веса, что способствует метаболическим улучшениям [1]. Препараты короткого действия (эксенатид дважды в день, ликсисенатид) более эффективны в отношении уровня постпрандиальной глюкозы, а арГПП-1 длительного действия (лираглутид, эксенатид 1 раз в неделю, дулаглутид и семаглутид) оказывают более выраженное влияние на уровень глюкозы в плазме в ночное время и натощак, а также уровень HbA1c [2]. Снижение веса и низкий риск эпизодов гипогликемии делают арГПП-1 предпочтительным классом в качестве первой инъекционной терапии СД2 до начала инсулинотерапии.

Согласно консенсусным рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA)/Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологии, а также российским алгоритмам, агонисты рецептора арГПП-1 следует рассматривать как препарат второй линии для лечения пациентов с СД2, при недостаточном контроле гликемии с помощью метформина. Для пациентов с диабетом 2 типа, страдающими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек, агонисты рецептора арГПП-1 или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) рекомендуются в качестве первой линии терапии для снижения сердечно-сосудистого риска [3–5].

Различия арГПП-1 внутри класса

АрГПП-1 можно разделить на соединения на основе экзендина 4 — эксенатид и ликсисенатид, и аналоги ГПП-1 человека — лираглутид, дулаглутид и семаглутид (1). Препараты на основе ГПП-1 человека имеют большую гомологию последовательности с нативным ГПП-1, чем таковые на основе экзендина 4, что, вероятно, позволяет им лучше имитировать функции эндогенного ГПП-1. Производные экзендина-4 короткого действия ингибируют опорожнение желудка и оказывают выраженное постпрандиальное гипогликемическое действие, в то время как производные эндогенного ГПП-1 длительного действия — лираглутид, дулаглутид и семаглутид, и эксенатид пролонгированного действия обеспечивают стабильную активацию рГПП-1, что приводит к большему снижению уровня глюкозы плазмы натощак [1].

Эффективность арГПП-1 в отношении контроля уровня глюкозы в плазме натощак и HbA1c различалась (рис. 1). По данным крупных сравнительных исследований динамика глюкозы и HbA1c более выражена при использовании соединений длительного

действия [6]. Аналогичные выводы были получены в результате 4 параллельных клинических исследований, сравнивающих арГПП-1 короткого и длительного действия [7]. В исследованиях по эффективности и безопасности арГПП-1 в сравнении с плацебо продемонстрировали снижение HbA1c от 0,55% до 1,8% от исходного уровня: семаглутид 0,5 мг и 1 мг снизили среднее значение HbA1c от исходного уровня на 1,45% (95% ДИ; 1,65–1,26) и 1,55% (95% ДИ; 1,74–1,36) соответственно, дулаглутид снизил HbA1c на 1,21% (95% ДИ, 1,05–1,36), лираглутид на 1,15% (95% ДИ; 1,03–1,27), эксенатид 1 раз в неделю 1,08% (95% ДИ; 0,89–1,27), эксенатид короткого действия на 0,70% (95% ДИ; 0,59–0,81) и ликсисенатид на 0,55% (95% ДИ; 0,42–0,68) [8–13].

В отношении снижения массы тела (рис. 1) и систолического артериального давления наибольшую эффективность показали семаглутид подкожно, пероральный семаглутид, эксенатид короткого действия и лираглутид [14]. Действие арГПП-1 на массу тела происходит за счет снижения аппетита и повышения чувства сытости, что уменьшает потребление калорий. Эти эффекты связаны с взаимодействием препаратов с рецепторами ГПП-1 в определенных областях мозга и взаимодействием с нервными цепями ЦНС, участвующими в гомеостатической или гедонической регуляции потребления энергии и пищи. Данные исследований семаглутида и лираглутида на грызунах указывают на роль дугообразного ядра в гипоталамусе, area postrema и ядра одиночного тракта во влиянии арГПП-1 на аппетит, насыщение, потребление калорий и снижении массы тела. Эффективность препарата в снижение массы тела растет с увеличением дозы, так лираглутид в дозировке 3,0 мг/сут зарегистрирован для лечения ожирения у пациентов без СД2 [15].

Влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы

Оценка сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 проводилась в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании ELIXA применение ликсисенатида на 6068 пациентах с СД2 и острым коронарным синдромом не показало изменений в риске сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89–1,17, $p=0,81$) [13]. В исследовании EXSCEL с эксенатидом на 14 752 пациентах с СД2, среди которых 73% имели сердечно-сосудистые заболевания, статистически значимого снижения комбинированного показателя MACE по сравнению с плацебо не было достигнуто (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00, $p=0,06$) [11].

В исследовании LEADER на 9340 пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых событий лираглутид уменьшил риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97, $p=0,01$) [13], госпитализации из-

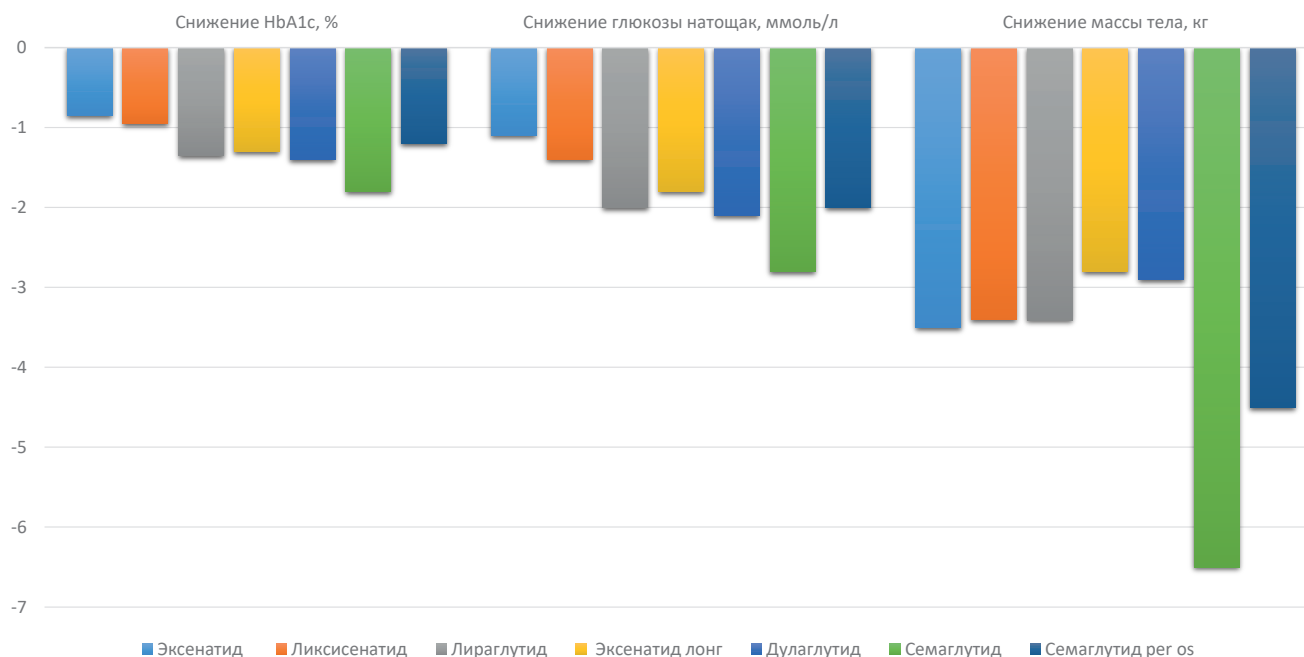


Рис. 1. Сравнение аргПП-1 с точки зрения их эффективности в снижении HbA1C, глюкозы в плазме натощак и массы тела [15].

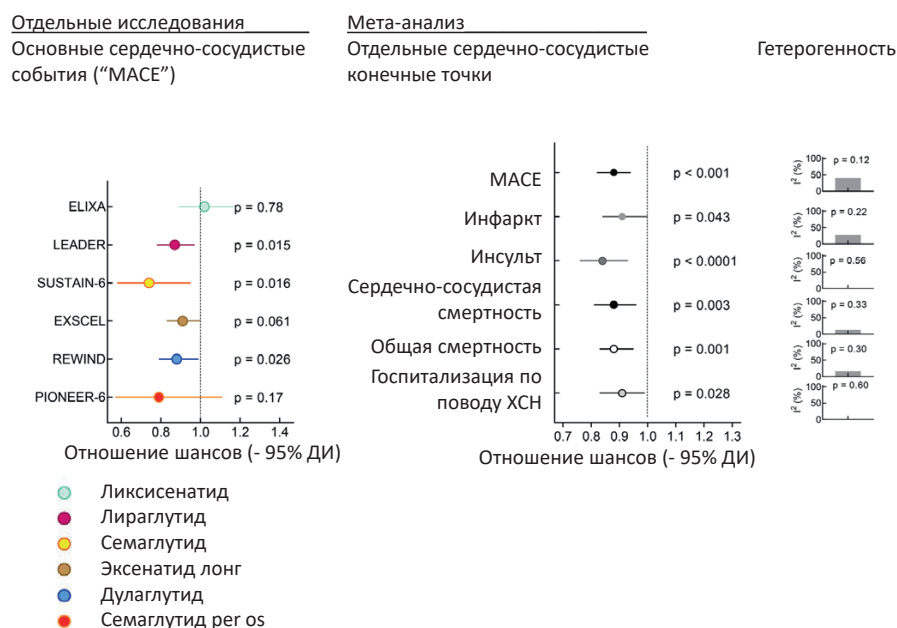


Рис. 2. Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов, сравнивающих аргПП-1 с плацебо на фоне стандартного лечения. Снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: время до первого события) в опубликованных отдельных клинических исследованиях. Результаты опубликованного метаанализа, анализирующего различные сердечно-сосудистые конечные точки во всех клинических исследованиях [15].

за сердечной недостаточности при использовании лираглутида не отличались статистически от плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05) [16–17]. Исследование SUSTAIN-6 на 3297 пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (61% с установленным заболеванием коронарных артерий) также показало снижение времени до серьезных сердечно-сосудистых осложнений при использовании семаглутида (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95, $p=0,02$) [8]. В исследовании REWIND на долгосрочном проме-

жутке дулаглутид значительно снижал риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у тех, у кого были факторы риска, но не было диагностированного заболевания (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99; $p=0,026$) [9].

Различия в результатах исследований сердечно-сосудистой безопасности могут быть связаны с фармакологическими особенностями препаратов, а именно с продолжительностью действия. Однако, результаты могут также зависеть от дизайна исследования. На-

пример, ELIXA включала только пациентов с острым коронарным синдромом, что представляло высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий, SUSTAIN-6 включал 83% пациентов с сердечно-сосудистой и/или почечной патологией, а исследование REWIND включало пациентов с близкой к реальной клинической практике характеристикой (среднее значение HbA1c составляло 7,3%, множественные факторы риска ССЗ у 69% пациентов, 31% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Метаанализ исследований арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа показал снижение MACE (на 14% (ОР 0,86 [95% ДИ 0,80–0,93]; $p < 0,0001$)) и его компонентов независимо от структурной основы арГПП-1, подтверждая потенциал арГПП-1 в снижении сердечно-сосудистого риска [18]. Применение арГПП-1 сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 [95% ДИ 0,80–0,94]; $p = 0,0010$), инфаркта миокарда (0,90 [95% ДИ 0,83–0,98]; $p = 0,020$), инсульта (0,83 [0,76–0,92; $p = 0,0002$) по сравнению с плацебо [19]. Также применение арГПП-1 снижало риск смерти от любой причины на 12% (ОР 0,88 [95% ДИ 0,82–0,94]; $p = 0,0001$) и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 11% (ОР 0,89 [0,82–0,98]; $p = 0,013$) по сравнению с плацебо (рис. 2) [19]. В зависимости от наличия ССЗ на исходном уровне лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением риска MACE на 14% и 6% у пациентов с предшествующим сердечно-сосудистым заболеванием или без него [8].

Кардиопротективные свойства арГПП-1 могут быть связаны с их влиянием на уровень HbA1c, артериальное давление, снижение массы тела, холестерин ЛПНП и триглицериды и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Дополнительные механизмы включают противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические, сосудорасширяющие и другие гемодинамические эффекты. В исследованиях на животных и экспериментах с использованием клеток человека агонисты рецепторы ГПП-1 влияют на прогрессию атеросклероза. Они снижают выработку активных форм кислорода (АФК), снижают активацию моноцитов и макрофагов, увеличивают экспрессию синтазы азота (eNOS), подавляют образование пенистых клеток, замедляют апоптоз и уменьшают кровоизлияние в бляшки. GLP-1 также уменьшает пролиферацию гладких мышц, поддерживает целостность эндотелиальных клеток и предотвращает разрыв бляшек. В целом это приводит к снижению прогрессирования и стабилизации бляшек. Эффекты наблюдаются на животных моделях и частично подтверждены в исследованиях на людях [15].

Эндогенный ГПП-1 улучшает функцию эндотелия, сократительную способность миокарда желудочков и способствует усвоению миокардом глюкозы. Он

также оказывает цитопротекторное и метаболическое воздействие на кровеносные сосуды и кардиомиоциты, снижает артериальное давление и агрегацию тромбоцитов. Пептиды ГПП-1 (9–36) и (28–36) воздействуют на цитоплазматические и митохондриальные пути, что приводит к снижению уровня активных форм кислорода в клетках печени, эндотелия и кардиомиоцитах. Они активируют киназы выживания кардиомиоцитов и клеток сосудов через механизмы, связанные с образованием аденилатциклазы и цАМФ в изолированных кардиомиоцитах *ex vivo*. Рецепторы ГПП-1 и альтернативные цАМФ-опосредованные пути, активируемые укороченными пептидами, могут способствовать защите кардиомиоцитов и сосудов [21]. Исследования, проведенные с внутривенным введением ГПП-1 в фармакологических дозах, показали улучшение функции левого желудочка, максимального потребления кислорода и физической работоспособности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [22]. Подобно этому, введение эксенатида внутривенно улучшало сердечный индекс и давление заклинивания легочных капилляров и снижало уровень предсердного натрийуретического пептида [23]. Хотя *in vitro* эксенатид улучшал сократимость миокарда предсердий, но не желудочков [24].

Влияние арГПП-1 на прогрессирование нефропатии

В нескольких исследованиях было отмечено, что арГПП-1 снижают частоту комбинированных почечных исходов [25–30]. Однако, этот эффект был обусловлен в основном снижением альбуминурии [18]. В исследовании AWARD-7 дулаглутид замедлял снижение функции почек по сравнению с инсулином гларгином (–0,7 мл/мин/1,73 м² против –3,3 мл/мин/1,73 м²), особенно у пациентов с макроальбуминурией (–5,5 мл/мин/1,73 м² в группе, получавшей инсулин гларгин, по сравнению с –0,7 мл/мин/1,73 м² и –0,5 мл/мин/1,73 м² в группах дулаглутид 0,75 мг и 1,5 мг) [25]. Исследование REWIND показало, что дулаглутид оказывает защитное действие на почки у пациентов без диабетической нефропатии или на ранней ее стадии. Отношения рисков для комбинированной почечной точки (развитие микроальбуминурии, снижение рСКФ на 30% и более и начало заместительной почечной терапии) составило 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93; $p = 0,0004$) в группе дулаглутид по сравнению с плацебо [26]. Исследование LEADER отметило, что лечение лираглутидом связано с уменьшением прогрессирования нефропатии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ОР 0,78 (0,67–0,92), $p = 0,003$) [10], хотя LIRA-RENAL не показало положительного эффекта в снижении снижения функции почек [27]. Исследование SUSTAIN-6 показало, что семаглутид при диабете 2 типа был более эффективен для снижения возникновения или прогрессирования

нефропатии по сравнению с плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88; $P = 0,005$). Применение семаглутида связано с уменьшением альбуминурии, особенно у пациентов с микро- и макроальбуминурией [28].

Применение ликсисенатида (ELIXA) связано со снижением риска макроальбуминурии и прогрессирования альбуминурии у пациентов с макроальбуминурией [13]. Анализ использования эксенатида в исследовании EXSCEL показал значительное снижение почечных осложнений, включая снижение скорости клубочковой фильтрации на 40%, почечную смерть, терминальную почечную недостаточность и риск развития новых случаев макроальбуминурии. Эксенатид также снижал уровень альбумина в моче и стабилизировал скорость снижения скорости клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с высоким исходным уровнем альбумина в моче [29].

Недавний метаанализ показал снижение комбинированного почечного исхода (развитие впервые возникшей макроальбуминурии, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации [или повышение уровня креатинина], прогрессирование до терминальной стадии заболевания почек или смерть, связанная с почечными причинами) на 17% (0,83, 0,78–0,89; $p < 0,0001$), главным образом за счет снижения экскреции альбумина с мочой. Прогрессирование снижения функции почек снизилось на 13%, но этот результат не был значимым (ОР 0,87, 0,73–1,03, $p = 0,098$) [30].

Наблюдаемое снижение риска комбинированного почечного исхода возможно свидетельствует о том, что арГПП-1 также могут оказывать благотворное действие на эндотелий и микрососудистое русло. Защитное действие инкретиновой терапии на почки может включать несколько основных путей — преимущественно улучшение гликемического контроля и ингибирование иммунных и воспалительных реакций. Кроме того, арГПП-1 модулируют натрийурез и диурез, тем самым влияя на гомеостаз натрия в почках. Инкретины уменьшают окислительный стресс, воспаление и фиброз на моделях мышей с СД, блокируя активацию системы мононуклеарных фагоцитов и уменьшая инфильтрацию воспалительных клеток, а также уменьшая выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и профибротических сигналов, а также изменяя циркулирующие биомаркеры, такие как С-реактивный белок. ГПП-1 и эксенатид уменьшают пролиферацию иммунных клеток и модулируют воспаление у мышей и людей. Они подавляют активацию сигнальных путей MAPK, уменьшают выработку супероксида, провоспалительных цитокинов и хемокинов и индуцируют поляризацию макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа. Лечение эксенатидом, лираглутидом и ингибиторами ДПП-4 снижает уровень провоспалительных цитокинов и повышает уровень противовоспалительных цитокинов у пациентов с диабетом

и на животных моделях, а также модулирует функцию макрофагов и увеличивает количество регуляторных Т-клеток.

АрГПП-1 усиливают натрийурез и диурез, что сопровождается усилением кровотока и снижением сосудистого сопротивления в почках из-за увеличения местной выработки оксида азота. Это достигается за счет ингибирования натрий-водородного обменника 3 (NHE3) и приводит к снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, и активации механизма тубулогломерулярной обратной связи, который может защитить почки за счет снижения внутриклубочковой гиперfiltrации и давления [31].

Нежелательные явления

Наиболее частыми побочными эффектами арГПП-1 являются тошнота, рвота и диарея. Желудочно-кишечные нежелательные явления, вызванные арГПП-1, часто возникают в течение первого месяца лечения и имеют тенденцию к уменьшению в течение нескольких недель, а постепенная титрация позволяет нивелировать данный эффект.

По сравнению с плацебо, пероральный семаглутид (ОР 3,58 [95% ДИ: 2,02, 6,35]), инъекционный семаглутид (ОР 3,43 [95% ДИ: 1,58, 7,45]), лираглутид (ОР 3,04 [95% ДИ: 1,77, 5,21]), и эксенатид короткого действия (ОР 2,51 [95% ДИ: 1,16, 5,45]) были связаны с повышенным риском отмены из-за нежелательных явлений [32].

Перевод с одного препарата арГПП-1 на другой

Учитывая различия между препаратами класса арГПП-1, такие как структура, молекулярный размер, фармакодинамика, эффективность, выраженность побочных эффектов и негликемические эффекты, а также доступность и стоимость, пациенты в некоторых ситуациях могут менять один препарат из данной группы на другой. Препараты длительного действия могут быть предпочтительны для пациентов ввиду удобства терапии и повышения комплаентности к терапии, с другой стороны, нуждающимся в базальной терапии могут быть показаны комбинированные препараты — ликсисенатид+инсулин гларгин 100 ЕД/мл и лираглутид+инсулин деглудек. Различия во влиянии арГПП-1 на глюкозу, HbA1c и на массу тела позволяют заменить препарат при недостижении целей лечения на более эффективный в рамках одного класса, имеющиеся данные говорят о большей эффективности препаратов длительного действия [33, 34]. Для пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском обоснован переход на арГПП-1 с доказанной сердечно-сосудистой пользой, независимо от HbA1c [35].

Все арГПП-1 потенциально могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея, часто возникают в течение первого месяца лечения и имеют

тенденцию к уменьшению в течение нескольких недель, а постепенная титрация позволяет нивелировать данный эффект. Предположительно, тошнота ослабевает быстрее при использовании арГПП-1 длительного действия, чем при использовании препаратов короткого действия, из-за их менее выраженного воздействия на моторику желудка. Интересно, что метаанализ исследований сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 опроверг опасения по поводу риска панкреатита и рака поджелудочной железы, а также не было отмечено увеличения риска тяжелой гипогликемии или рака щитовидной железы. Общего увеличения неблагоприятных исходов со стороны прогрессии ретинопатии, которое отмечалось среди лечившихся семаглутидом пациентов, метаанализ не выявил [36].

Снижение доступности арГПП-1 в нашей стране, связанное с нарушением поставок, также заставляло пациентов искать альтернативные варианты лечения, меняя препараты внутри данного класса или переходя на другие сахароснижающие лекарственные средства. Разработка отечественных биоаналогов арГПП-1 позволила улучшить доступность лечения и исключить влияние внешних обстоятельств на выбор терапевтических возможностей. Недавно в России был зарегистрирован препарат Семавик® от компании ГЕРОФАРМ, который заменит ныне недоступный оригинальный семаглутид. Рандомизированное клиническое исследование препарата Семавик® в срав-

нении с оригинальным семаглутидом доказало их биоэквивалентность и одинаковую безопасность [37].

При переводе между арГПП-1 рекомендуется придерживаться рекомендованной дозировки с постепенным увеличением дозы до терапевтической для снижения побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт (таб. 1). Переход с препарата короткого действия на арГПП-1 длительного действия может привести к умеренному увеличению глюкозы на тошак, учитывая старт с низких доз. Для компенсации нецелевых значений гликемии могут быть использованы изменение питания и временная коррекция других сахароснижающих препаратов до проявления полной эффективности препарата. При смене терапии с ежедневного приема на еженедельный, препарат вводится на следующий день после последнего приема предыдущего, при замене препарата недельного действия на аналогичный первая инъекция вводится через 7 дней от последней инъекции отмененного арГПП-1. Переход с инъекционного арГПП-1 на пероральную форму отличается от такового между инъекционными формами. Если пациент, получающий семаглутид 0,5 мг подкожно один раз в неделю, должен быть переведен на пероральный прием семаглутида один раз в день, ему следует начать прием дозы 7 мг или 14 мг в течение 1–7 дней после последней инъекции. И наоборот, пациенты, получающие семаглутид перорально в дозе 14 мг один раз в день, могут перейти на подкожное введение семаглутида в дозе 0,5 мг один

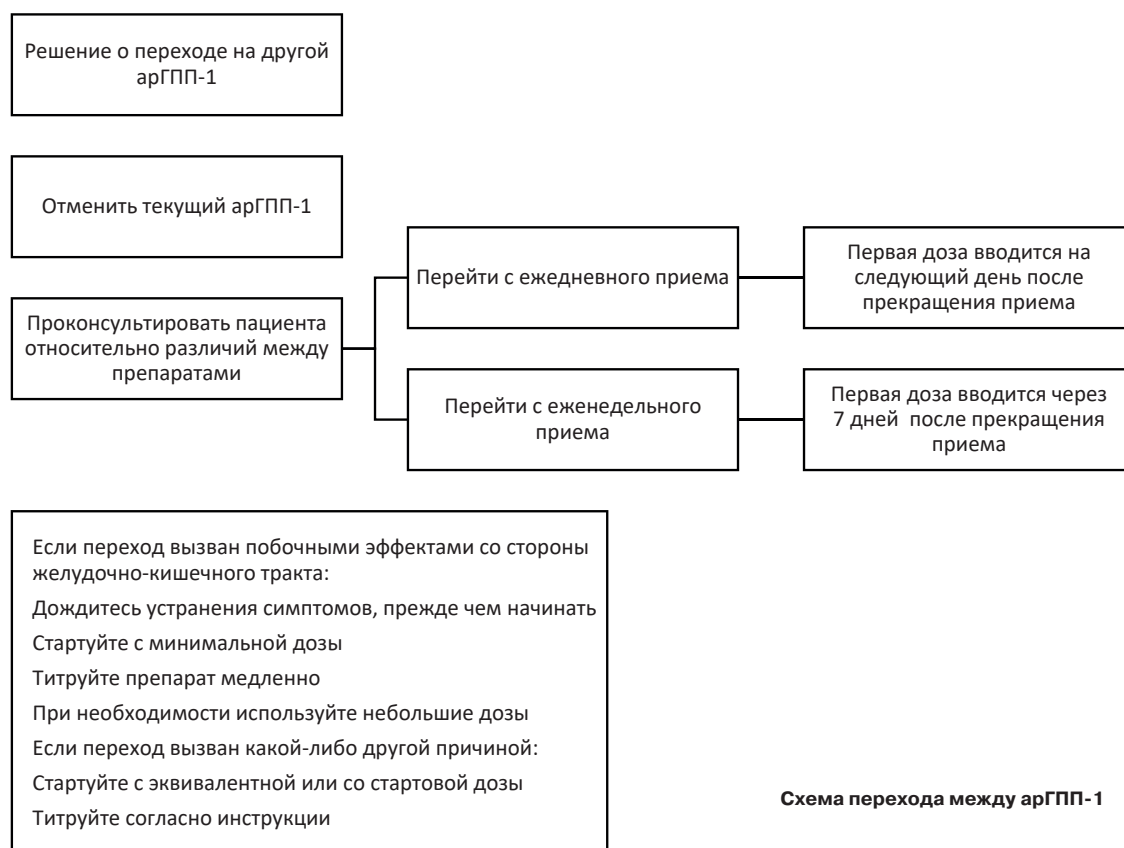


Схема перехода между арГПП-1

раз в неделю на следующий день после приема последней пероральной дозы.

Таблица 1
Эквивалентные дозы арГПП-1 при смене
препарата внутри класса

Препарат	Кратность введения	Эквивалентная доза			
Эксенатид длит.	1 р/нед.			2 мг	
Дулаглутид	1 р/нед.		0,75 мг	1,5 мг	
Семаглутид	1 р/нед.		0,25 мг	0,5 мг	1 мг
Лираглутид	1 р/д	0,6 мг	1,2 мг	1,8 мг	
Ликсисенатид	1 р/д	10 мкг	20 мкг		
Семаглутид таб	1 р/д	3 мг	7 мг	14 мг	
Эксенатид кор.	2 р/д	5 мкг	10 мкг		

Смена терапии пациенту должна проводиться под регулярным наблюдением лечащего врача. Необходимо объяснить пациентам особенности изменения в дозировке и режиме приема препарата, в том числе информацию о времени приема пищи, контроле пропущенных доз, а также рекомендации по использованию устройств для инъекций и хранении. Пациентам следует предоставлять информацию о возможных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт при переходе на новый арГПП-1. Они должны ожидать снижения этих эффектов со временем, но также должны знать, что при серьезных или продолжительных побочных эффектах им следует обратиться к врачу для рассмотрения корректировки дозы, прекращения лечения или поиска альтернативных методов. Через 2–3 месяца после перехода необходимо оценить эф-

фективность терапии, необходимость титрации арГПП-1 и других препаратов для достижения целевого контроля глюкозы [38].

Заключение

В клинических исследованиях использование арГПП-1 у пациентов с СД2 продемонстрировало хороший уровень контроля гликемии и способствовало потере массы тела. Препараты этого класса эффективны как самостоятельная терапия и в сочетании с различными препаратами для снижения уровня глюкозы крови. Кроме того, лечение арГПП-1 связано со снижением вероятности возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД2, что является важным аспектом возможностей профилактики макро- и микрососудистых осложнений СД2 и влияет на выбор сахароснижающей терапии.

Оптимизация терапии с использованием агонистов рецепторов арГПП-1 требует индивидуального подхода к выбору препарата, с учетом его эффективности, безопасности и потенциала снижения рисков сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД2. При этом основные факторы, влияющие на замену одного препарата арГПП-1 другим, включают эффективность лечения, индивидуальные особенности пациента и его переносимость препаратов, а также удобство применения, так, препараты арГПП-1, применяемые раз в неделю, обладают большей удобностью использования, что делает их предпочтительным выбором для пациентов и способствует повышению соблюдения ими режима лечения.

Литература/References

- Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1174–1186. doi: 10.1002/phar.1507.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–536. doi: 10.1111/dom.12849.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl 1): S1–S298.
- American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update Samson, Susan L. et al. *Endocrine Practice*, Volume 29, Issue 5, 305–340.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Huthmacher JA, Meier JJ. MAN Efficacy and safety of short- and long-acting GLP-1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.
- Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6): R211–R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, 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.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, 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.
- R.A. DeFronzo, R. E. Ratner, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman, A. D. Baron, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 28 (5) (2005) 1092–1100.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, 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.
- Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., ... Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(9), 2116–2124. doi: 10.1111/dom.14451.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:500–508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.
- Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:673–679. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.000346.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653–662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2576–2580. doi: 10.1111/dom.13847.
- Nauck M.A., Meier J. J., Cavender M. A., Abd El Aziz M., Drucker D. J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor

- agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849–870.
21. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: complexity, controversy, and clinical relevance. *Endocr Rev*. 2016; er20161078.
 22. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12:694–699. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211.
 23. Nathanson D, Frick M, Ullman B, Nyström T. Exenatide infusion decreases atrial natriuretic peptide levels by reducing cardiac filling pressures in type 2 diabetes patients with decompensated congestive heart failure. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8:5. doi: 10.1186/s13098-015-0116-2.
 24. Wallner M, Kolesnik E, Ablasser K, Khafaga M, Wakula P, Ljubojevic S, Thon-Gutschi EM, Sourij H, Kapl M, Edmunds NJ, Kuzmiski JB, Griffith DA, Knez I, Pieske B, von Lewinski D. Exenatide exerts a PKA-dependent positive inotropic effect in human atrial myocardium: GLP-1R mediated effects in human myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89(Pt B):365–375. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.09.018.
 25. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605–617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
 26. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
 27. Davies, M. J. et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 39, 222–230 (2016).
 28. Mann, J. F. E. et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8, 880–893 (2020).
 29. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCLE). *Diabetes*. 2018;67. (Suppl1):522–P. doi:10.2337/db18-522-P.
 30. Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., ... McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi:10.1016/s2213-8587(19)30249-9.
 31. Шамхалова М.Ш., Скляник И. А., Шестакова М. В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Сахарный диабет. 2020;23(1):56–64 [Shamkhalova M. S., Sklyanik I. A., Shestakova M. V. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):56–64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
 32. Xia, L., Shen, T., Dong, W., Su, F., Wang, J., Wang, Q., ... Fang, Y. (2021). Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177, 108904. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108904.
 33. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):216–227. doi:10.1111/dom.12804.
 34. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–536. doi:10.1111/dom.12849.
 35. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–493.
 36. Gentilella R, Pechter V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35: e3070.
 37. Арефьева А.А., Банко В. В., Садовских М. О., Носков С. М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. Медицинский Совет. 2023;(16):77–82. [Arefeva A. N., Banko V. V., Sadovskikh M. O., Noskov S. M. Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(16):77–82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.
 38. Jaime P. Almandoz, Ildiko Lingvay, Javier Morales, Carlos Campos; Switching Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Rationale and Practical Guidance. *Clin Diabetes* 1 October 2020; 38 (4): 390–402. <https://doi.org/10.2337/cd19-0100>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>,

*Титова В. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910,

Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 25.10.2023 Рецензия получена 20.11.2023 Принята к публикации 05.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatiana Yu Demidova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. e-mail: t.y.demidova@gmail.com,

*Victoria V Titova — assistant of Endocrinology Department; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru,

Daria V Skuridina — assistant of Endocrinology Department; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 25.10.2023 Revision Received: 20.11.2023 Accepted: 05.12.2023