



Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения

Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучить механизмы гликемического и негликемического плейотропного действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), дать оценку эффективности и охарактеризовать кардио- и нефропротекцию при их использовании, определить перспективы первичной профилактики с помощью арГПП-1.

Основные положения. Последние метаанализы предполагают классовость кардиопротективного эффекта арГПП-1 из-за низко-умеренной гетерогенности исследований. Применение арГПП-1 уменьшает частоту госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности на 8–9% ($p < 0,03$), хотя основной точкой действия данных препаратов являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Ренопротективный эффект арГПП-1 реализуется за счет подавления макроальбуминурии. В исследовании REWIND использование дулаглутида снижало частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 12% у больных, большинство из которых не имели сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Заключение. Полученные данные расширяют наши представления о сердечно-сосудистом эффекте арГПП-1. Исследование REWIND доказало эффективность арГПП-1 не только во вторичной, но и в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

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

Вклад авторов: Демидова Т.Ю. — создание концепции обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кожевников А.А. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12



Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Limitless Potential

T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 4 Shkulev St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109263

ABSTRACT

Objective of the Review: To evaluate the mechanisms underlying the glycemic and nonglycemic pleiotropic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), assess their effectiveness, describe their cardioprotective and nephroprotective effects, and determine the prospects for using these agents in primary prevention.

Key Points: Recent metaanalyses, because of being based on studies with low to moderate heterogeneity, have suggested that cardioprotection is a class effect of GLP-1RA. Treatment with GLP-1RA reduces the rate of hospitalization for chronic heart failure by 8–9% ($p < 0.03$), although the main indication for using these agents is atherosclerotic cardiovascular disease. The nephroprotective effect of GLP-1RA is caused by their reduction of macroalbuminuria. The REWIND trial showed that dulaglutide was associated with a 12% decrease in major unfavorable cardiovascular outcomes in patients, most of whom had no history of cardiovascular disease.

Conclusion: These data broaden our understanding of the cardiovascular effect of GLP-1RA. The REWIND trial demonstrated that GLP-1RA are effective not only for secondary, but also for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular outcomes, REWIND, dulaglutide, diabetes mellitus.

Contribution: Demidova, T.Yu. — the concept of the review, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, assistance in writing and editing the article and reviewing critically important content, approval of the manuscript for publication; Kozhevnikov, A.A. — collecting and processing information and writing the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Limitless Potential. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 6–12. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12

Демидова Татьяна Юльевна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. Scopus Author ID: 7003771623. E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Кожевников Александр Алексеевич — клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3563-0430. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>. E-mail: kaaruds@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

СД 2 типа является серьезным заболеванием, которое характеризуется высокой распространенностью, повышенным риском развития хронических осложнений и значительной финансовой нагрузкой на системы здравоохранения [1]. Количество людей с данным заболеванием во всем мире растет. Ожидается, что к 2045 г. оно увеличится с 463 млн до 700 млн человек [2].

Большинству пациентов необходимо достижение полной компенсации СД, в первую очередь поддержание уровня глюкозы в крови в пределах целевых значений, и воздействие на факторы риска пораженных органов-мишеней. К сожалению, в настоящее время сложно признать состояние контроля гликемии у большинства пациентов удовлетворительным.

Так, в США, по данным центров по контролю и предотвращению заболеваний, опубликованным в 2020 г., у 50% пациентов с СД содержание HbA1c было $\geq 7\%$, у 43,5% уровень холестерина (ХС) не-ЛПВП превышал 3,37 ммоль/л, а ожирение диагностировано у более чем 60% граждан с СД [3]. Лишь 36,4% пациентов соответствовали критериям нестрогого контроля СД (уровень HbA1c $< 8,0\%$ + АД $< 140/90$ мм рт. ст. + ХС не-ЛПВП $< 4,1$ ммоль/л + некурящие) и всего 19,2% — строгого (уровень HbA1c $< 7,0\%$ + АД $< 140/90$ мм рт. ст. + ХС не-ЛПВП $< 3,37$ ммоль/л + некурящие) [3].

В России в 2018 г. только у 52% пациентов концентрация HbA1c была менее 7,0%, что признано целевым уровнем для большинства взрослых мужчин и небеременных женщин [4, 5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности пациентов с СД 2 типа во всем мире [6]. Поэтому пристальное внимание уделяется новым классам сахароснижающих препаратов (ССП), в частности ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). В исследованиях их представители показали положительное влияние на сердечно-сосудистые и микроваскулярные исходы [7]. В связи с этим последние отечественные и зарубежные руководства рекомендуют первоначально выявлять кардиоваскулярные заболевания, хроническую болезнь почек или факторы риска их развития и при выборе терапии отдавать предпочтение именно перечисленным выше классам лекарственных препаратов [8, 9].

К сожалению, в настоящее время новые классы ССП все еще недостаточно представлены в клинической практике: по данным Федерального регистра сахарного диабета РФ 2013–2016 гг., они составляли 1,1% от всех классов ССП, а для интенсификации монотерапии метформином их добавляли менее чем в 0,35% случаев (примерно как глиниды) [10].

За рубежом ситуация несколько лучше, хотя распространенность этих препаратов все еще мала и там: в США в качестве второго препарата добавляют иНГЛТ-2 и арГПП-1 в 2% и 4% случаев соответственно, а в Дании они составляют 4% и 8% всех используемых ССП соответственно [11, 12].

В настоящей статье мы бы хотели заострить внимание на арГПП-1, осветить общие характеристики и эффекты этой группы препаратов, их влияние на сердечно-сосудистую систему и почки, а также понять, какое будущее сулят данным препаратам последние исследования.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

Предпосылки к открытию арГПП-1 прослеживаются со второй половины XIX века, когда один из основоположников современной эндокринологии — великий французский физиолог

Клод Бернар — заметил, что при пероральном приеме глюкоза может вводиться в значительно более высоких дозах без появления глюкозурии, нежели при внутривенной инфузии [13]. Позднее, в 1905 г., англичанин Эрнест Генри Старлинг открыл одновременно первый гормон, первый местный гормон и первый гормон ЖКТ — секретин, стимулирующий внешнюю секрецию поджелудочной железы. Вдохновленный этим открытием Бенджамин Мур провел серию экспериментов и предположил, что в двенадцатиперстной кишке могут быть и другие гормоны, способные стимулировать внутреннюю секрецию поджелудочной железы [13, 14].

В 1929 г. бельгийский физиолог Жан Ла Барр смог выделить из экстрактов слизистой двенадцатиперстной кишки вещество, которое снижало уровень глюкозы в крови у собак, не влияя на внешнюю панкреатическую секрецию; позднее он дал ему имя «инкретин» (ИНтестинально сЕКРЕТлируемый ИНсулин) [13, 14].

Дальнейшие научные изыскания сосредоточились вокруг так называемого кишечного глюкагона: появившиеся методы иммунного анализа показывали, что некоторые из антител к глюкагону взаимодействуют и с неизвестным веществом, секретируемым слизистой оболочкой кишечника [15]. Расшифровка структуры проглюкагона человека и дальнейшие эксперименты принесли понимание, что основной вклад в инкретиновый эффект вносит аминокислотная последовательность проглюкагона 78–108 — ГПП-1, синтезируемый в L-клетках кишечника [15].

Однако на практике его действие оказалось ограниченным: постоянная инфузия снижала уровень глюкозы в крови на 0,5–1 ммоль/л, а инъекции данного препарата не оказывали влияние из-за крайне малого срока жизни молекулы — период его полувыведения составляет около 90 с, что обусловлено разрушающим действием фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [14, 16].

Изменение последовательности ГПП-1 увеличивало период полувыведения вещества лишь на несколько минут [17]. В связи с этим исследователи стали искать аналоги человеческого ГПП-1 в животном мире. В итоге в секрете ядовитых желез аризонского ядозуба (*Heloderma suspectum*) обнаружили молекулу эксендин 4, которая, хотя и не имеет аналогов у млекопитающих и не является, по сути, ГПП-1 у этих ящеров, но активно взаимодействует с рецепторами ГПП-1 у человека [17]. Так появились группа арГПП-1 и ее первый представитель — эксенатид, синтетический аналог эксендина 4, в исследованиях его применение безопасно и эффективно снижало уровень HbA1c у человека при двукратных инъекциях в сутки [18].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АГОНИСТАХ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

АрГПП-1 условно подразделяются на две группы: короткого действия (в РФ зарегистрированы эксенатид, ликсисенатид) и длительного действия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия) [19]. Эта классификация носит практический характер, поскольку представители первой группы снижают в большей степени постпрандиальную гликемию, тогда как арГПП-1 с более длительным действием более эффективно уменьшают содержание HbA1c и глюкозы в крови натощак [19].

В среднем лекарственные средства из данной группы понижают уровень HbA1c на 1–1,5% [20]. Важно, что действие арГПП-1 проявляется лишь в условиях гипергликемии (вследствие глюкозозависимой секреции инсулина

и подавления синтеза глюкагона), что уменьшает риск эпизодов гипогликемии [21].

Помимо сахароснижающего действия арГПП-1 обладают множеством негликемических плейотропных эффектов. За счет ингибирования моторики желудка и подавления аппетита они способствуют снижению веса [22].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

В 2008 г. в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) обязало фармацевтические компании предоставлять доказательства сердечно-сосудистой безопасности ССП, и это положило начало проведению исследований с сердечно-сосудистыми исходами [23]. В том же году опубликованы результаты исследования ACCORD, показавшие, что чересчур интенсивный гликемический контроль приводит к увеличению смертности среди пациентов от сердечно-сосудистых причин на 35%, несмотря на снижение риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ) [24].

Другие крупные работы, такие как ADVANCE (5 лет наблюдений), VADT (5–6 лет), UKPDS (10 лет), не выявили разницу в частоте макроваскулярных событий у больных, строго и неинтенсивно контролируемых уровень глюкозы в крови [25–27]. Лишь еще через 10 лет наблюдений пациентов, завершивших участие в UKPDS, удалось подтвердить статистически значимое снижение риска ИМ в группе интенсивного контроля СД [28].

В то же время многие представители арГПП-1 демонстрируют положительное влияние на так называемые главные нежелательные сердечно-сосудистые исходы (Major adverse cardiovascular events, MACE). В большинстве исследований арГПП-1 MACE включают в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Так, лираглутид снижал риск MACE на 13% (95%-ный ДИ: 3–22%, $p = 0,01$), инъекционный семаглутид — на 26% (95%-ный ДИ: 5–42%, $p = 0,02$), дулаглутид — на 12% (95%-ный ДИ: 1–21%, $p = 0,0006$), а пероральный семаглутид — на 21% (95%-ный ДИ: от +11% до –43%, $p < 0,001$) [29, 30].

Примечательно, что албиглутид, оказывающий по сравнению с большинством арГПП-1 относительно слабый гипогликемический эффект (снижение уровня HbA1c на 0,6–0,9%), уменьшал вероятность MACE на 22% (95%-ный ДИ: 10–32%, $p = 0,0006$) [22, 31].

Данные исследования свидетельствуют о том, что в основе макроваскулярных осложнений СД 2 типа лежат негликемические механизмы, на которые, вероятно, воздействуют арГПП-1. В связи с этим возникает множество вопросов, по которым в настоящее время продолжаются дебаты между учеными.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ГЛАВНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ КЛАССОВЫМ ЭФФЕКТОМ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Несмотря на то что в классе арГПП-1 в настоящее время находится больше всего ССП с доказанным кардиоваскулярным действием, эффект снижения числа MACE доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не для всех его представителей. Так, в исследовании EXCEL эксенатид пролонгированного действия не уступал плацебо

в отношении сердечно-сосудистой безопасности, при его использовании обнаружена тенденция к уменьшению вероятности MACE, хотя и не превосходящая таковую у плацебо ($p = 0,06$) [32].

Изучение действия ликсисенатида в ELIXA отличалось от других РКИ по арГПП-1 тем, что MACE включали не только три вышеописанные конечные точки, но и госпитализацию по причине нестабильной стенокардии [33]. По результатам исследования препарат не уступал, но и не превосходил плацебо в снижении частоты негативных сердечно-сосудистых событий. Возможно, статистической значимости в уменьшении MACE не удалось достичь по следующим причинам.

1. В исследовании EXCEL участвовало наибольшее среди всех РКИ по арГПП-1 количество пациентов (14 752 чел.), а вторичный сердечно-сосудистый риск был ниже, чем в LEADER (лираглутид) и SUSTAIN-6 (семаглутид) [34].

2. В ELIXA была включена более узкая когорта участников — больные, перенесшие ОКС в течение последних 6 месяцев [33].

С другой стороны, последние метаанализы, включившие в том числе РКИ по эксенатиду пролонгированного действия и ликсисенатиду, демонстрируют схожее снижение риска 3-компонентного показателя MACE на 10–12% и сердечно-сосудистой смерти на 12–16% [35–37]. Составители метаанализов указывают на низко-умеренный уровень гетерогенности среди исследований [35–37]. Теоретически это может быть признаком классовости кардиоваскулярного эффекта арГПП-1, однако прежде чем делать окончательные выводы, следует оценить справедливость данного суждения в отдельных исследованиях [38].

КАКИЕ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Помимо влияния на уровень HbA1c, вес и твердые конечные точки ученые оценивали суррогатные конечные точки при изучении данной группы препаратов. Так, показано, что арГПП-1 снижают содержание общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и увеличивают уровень ЛПВП [39]. Результаты научных исследований позволяют предположить несколько механизмов позитивных сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 [40]:

- влияние на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс (улучшение микроциркуляции, увеличение синтеза NO, подавление окисления ЛПНП);
- антигипертензивное действие (нормализация АД в нескольких исследованиях арГПП-1, не зависящая от динамики массы тела и гликемии);
- антиатеросклеротический эффект (уменьшение размеров атеросклеротических бляшек, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов).

Однако эти эффекты не могут в полной мере объяснить кардиопротективное действие представителей арГПП-1. Коррекция традиционных факторов риска, подавление атеросклеротических процессов требуют большего времени для появления значимого эффекта, нежели, например, 2–4 года наблюдений в LEADER и SUSTAIN-6 [41]. Судя по post-hoc-анализу LEADER, действие лираглутида не зависело от исходного уровня ЛПНП, использования статинов и проявлялось даже при нормальных показателях жирового обмена [42].

НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАКОГО ГЕНЕЗА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВОЗДЕЙСТВУЮТ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Результаты крупных РКИ свидетельствуют о том, что частота МАСЕ при использовании арГПП-1 уменьшается преимущественно за счет снижения числа атеросклеротических ССЗ — ИМ (альбиглутид [31]), инсульта (инъекционный семаглутид [43], дулаглутид [44]). В то же время крупные метаанализы исследований представителей данной группы препаратов показывают несогласованность в результатах: более ранние из них не выявили статистически значимой разницы в профилактике ИМ или инсульта [35], более поздние, включившие дополнительно исследования HARMONY (альбиглутид), REWIND (дулаглутид) и PIONEER 6 (пероральный семаглутид), продемонстрировали статистически значимое снижение риска инсульта на 16%, но разошлись во мнении о достоверности уменьшения вероятности нефатального ИМ [36, 37].

Тем не менее эксперты American Diabetes Association (ADA) и European Association for the Study of Diabetes (EASD) отметили арГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным эффектом в качестве препаратов выбора при интенсификации монотерапии метформином и преобладании атеросклеротических заболеваний.

До недавнего времени считалось, что арГПП-1 не влияют на неблагоприятные исходы, связанные с ХСН, в частности на госпитализацию по поводу ХСН. В РКИ с 300 участниками лираглутид за 6 месяцев наблюдения не отличался по комбинированному исходу от плацебо у пациентов с ХСН (время до смерти, время до повторной госпитализации по поводу ХСН, усредненное по времени пропорциональное изменение уровня мозгового натрийуретического пептида) [46]. В связи с этим при наличии ХСН и отсутствии преобладающих атеросклеротических заболеваний рекомендуется отдавать предпочтение иНГЛТ-2, а не арГПП-1 [5].

Однако метаанализы 2019 и 2020 г., включившие новые РКИ (Harmony Outcome с албиглутидом, REWIND с дулаглутидом и PIONEER 6 с пероральным семаглутидом), обнаружили снижение риска госпитализации по причине ХСН на 8–9% [36, 37]. Фактически это первые работы, показавшие положительное влияние арГПП-1 на течение ХСН. Примечательно, что ни в одном из отдельно изучаемых данными метаанализами РКИ уменьшение частоты госпитализации в связи с ХСН не было статистически значимым [29, 31–33, 43, 45, 47]. Вероятно, причина кроется в том, что почти во всех включенных исследованиях (кроме SUSTAIN 6 с инъекционным семаглутидом) наблюдался тренд снижения этой конечной точки, получивший статистическую значимость при анализе совокупных данных.

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 НА ПОЧКИ

Для оценки возможного нефропротективного действия основные РКИ по арГПП-1 преимущественно использовали комбинированные конечные точки, включающие альбуминурию (в суточной моче или по соотношению альбумина и креатинина), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до определенного уровня (и/или удвоение креатинина) и развитие терминальной почечной недостаточности (необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) или смерть от почечных причин) [48].

Исследования продемонстрировали значимое снижение частоты комбинированных почечных исходов на 15% при

приеме эксенатида ($p = 0,027$) [49], на 22% — лираглутида ($p = 0,03$) [50], на 36% (наибольшее) — семаглутида ($p = 0,005$) [43]. Такое действие достигалось преимущественно за счет уменьшения риска макроальбуминурии при применении лираглутида — на 26% ($p = 0,004$) [50], семаглутида — на 49% ($p = 0,001$).

В исследовании EXCEL эксенатид пролонгированного действия значимо не отличался от плацебо в отношении частоты развития макроальбуминурии, но при добавлении данного фактора к комбинированной конечной точке последняя достигала статистической значимости в оценке преимущества эксенатида пролонгированного действия перед плацебо.

В анализе исследования ELIXA ликсисенатид также эффективно снижал частоту возникновения макроальбуминурии (на 19%) с учетом поправки на HbA1c, хотя и на границе статистической значимости ($p = 0,0404$) [51].

Другие компоненты комбинированных ренальных исходов (изменение СКФ и показатели терминальной почечной недостаточности) значимо не различались при использовании препаратов сравнения (лираглутида, семаглутида, ликсисенатида и эксенатида пролонгированного действия) и плацебо [43, 49–51].

Исследования по албиглутиду показали лишь незначительное его преимущество перед плацебо в отношении снижения СКФ (разница 0,43 мл/мин/1,73м² через 16 месяцев наблюдения) [31]; пероральный семаглутид не превосходил плацебо по степени сохранения СКФ и смерти от почечных причин [29]. Об изучении риска альбуминурии в этих РКИ ничего не сообщалось [48].

Описанный эффект может быть обусловлен несколькими механизмами. Предполагается, что ренопротективное действие арГПП-1 реализуется в основном за счет стимуляции натрийуреза, ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, почечной эндотелий-зависимой вазодилатации, подавления процессов оксидативного стресса и гипоксии в почках [52]. Не следует сбрасывать со счетов и гипогликемическое действие, поскольку наибольшее уменьшение вероятности альбуминурии наблюдается при применении семаглутида — препарата с наибольшим потенциалом снижения уровня HbA1c среди остальных арГПП-1 [53].

Долгожданным событием стала публикация результатов исследования REWIND в 2019 г., изучающего в том числе сердечно-сосудистые и почечные исходы терапии дулаглутидом. В настоящее время оно занимает особое место среди всех остальных РКИ по арГПП-1, поэтому мы хотели бы рассмотреть его отдельно в следующем разделе.

ДУЛАГЛУТИД И REWIND — ВЕТЕР ПЕРЕМЕН?

REWIND представляет собой многоцентровое (371 центр, 24 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, набор пациентов в которое проводился с 2011 по 2013 год, период последующего наблюдения составил 5,4 года [44]. Специфика данной работы заключается в нескольких важных аспектах [54].

1. Дизайн исследования изначально подразумевал включение пациентов с СД 2 типа с разной степенью сердечно-сосудистого риска и общей расчетной вероятностью наступления кардиоваскулярного события ~2%.

2. По критериям включения в исследование в нем принимали участие мужчины и женщины ≥ 50 лет с впервые или ранее выявленным СД 2 типа с уровнем HbA1c $\leq 9,5\%$, не принимавшие пероральные ССП либо принимавшие не больше двух ССП в комбинации с базальным инсулином или без него.

3. Каждые 3–6 месяцев исследователи оценивали появление сердечно-сосудистых и других серьезных исходов, корректировали сахароснижающую терапию на основе местных руководящих документов под контролем содержания HbA1c, выявляли кардиоваскулярные факторы риска и назначали кардиопротективную терапию (антиагреганты, антигипертензивные и гиполипидемические средства), согласно клиническим рекомендациям.

Таким образом, дизайн исследования изначально предполагал включение когорты пациентов, воспроизводящей ситуацию в реальной клинической практике [54]. Исследование предполагало добавление к уже принимаемым ССП (кроме ингибиторов ДПП-4 и арГПП-1, которые необходимо было отменить) инъекций дулаглутида (1,5 мг) или плацебо 1 раз в неделю [47].

REWIND отличают большое количество участников (9901 человек) и значительное время наблюдения — 5,4 года (в исследованиях других арГПП-1 медиана — 1,5–3,8 года) [47]. Большинство пациентов принимали метформин и препараты сульфонилмочевины и лишь небольшая часть — новые ССП, что потенциально позволяет экстраполировать результаты и на Россию, учитывая соответствующую статистику использования ССП в нашей стране [40].

Еще одной важнейшей отличительной особенностью исследования стало подавляющее число участников, не имевших изначально сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (ИМ, ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, ишемии миокарда, реваскуляризации коронарных или сонных артерий), — 69,6% [44]. В то же время у 93% участников была зафиксирована АГ в анамнезе. Данный факт означает, что результаты REWIND позволяют оценивать эффективность препарата в первичной профилактике осложнений СД 2 типа.

За время наблюдения в группе дулаглутида доказана статистически значимо меньшая частота наступления первичной комбинированной конечной точки (нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых или неизвестных причин) — снижение риска на 12% ($p = 0,026$) [47]. Это явление обусловлено в первую очередь существенным снижением риска нефатального ишемического инсульта (на 15%) ($p = 0,012$) и, что немаловажно, инвалидизирующего инсульта (уменьшение вероятности на 16%, $p = 0,042$) [44].

Важно, что риск возникновения первичной конечной точки при инъекциях дулаглутида уменьшался схожим образом в группах с кардиоваскулярными заболеваниями в анамнезе и без них (p взаимодействия = 0,97), не отличался в группах с уровнями HbA1c < 7,2% и $\geq 7,2\%$, не зависел от возраста, пола, длительности диабета и ИМТ [47]. В то же время дулаглутид не оказывал статистически значимое влияние на течение ХСН.

Вероятность появления композитных почечных исходов (соотношения альбумина и креатинина > 33,9 мг/ммоль, устоявшегося снижения СКФ на $\geq 30\%$ или ЗПТ) была ниже на 15% у участников, получавших инъекции дулаглутида ($p = 0,0004$) [47]. Как и во многих предыдущих работах по изучению нефропротективных эффектов арГПП-1, действие дулаглутида в большей степени было опосредовано снижением частоты развития макроальбуминурии (на 23%, $p < 0,0001$), в то время как влияние на уменьшение СКФ и риск ЗПТ не отличалось от такового у плацебо [55].

На основании данных, полученных в исследовании REWIND, в декабре 2019 г. Консенсусом ADA/EASD внесены некоторые изменения в алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа, а именно: назначение препаратов класса арГПП-1 может рассматриваться с целью снижения риска больших сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа не только с установленным диагнозом ССЗ, но и без него, однако с наличием факторов риска [8].

В настоящее время среди всех арГПП-1 только дулаглутид одобрен FDA как для вторичной профилактики осложнений СД 2 типа (у лиц, имеющих ССЗ), так и для первичной (у лиц без ССЗ, но с факторами риска их развития) [56].

В феврале 2020 г. в Российской Федерации также зарегистрировано новое показание для дулаглутида: препарат может быть назначен взрослым пациентам с СД 2 типа не только для контроля гликемии, но и для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений как в случае имеющих факторов риска ССЗ, так и при наличии диагностированного ССЗ [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) остаются объектом пристального внимания во всем мире. Наблюдения последних лет косвенным образом позволяют предположить классовость кардиоваскулярного эффекта арГПП-1, хотя для окончательного подтверждения этого феномена требуются исследования, где напрямую сравнивалось бы действие различных представителей этой группы на сердечно-сосудистую систему.

Новые данные о положительном влиянии арГПП-1 на течение ХСН и об эффективности дулаглутида в первичной и вторичной профилактике негативных исходов СД 2 типа наглядно демонстрируют, что огромный потенциал указанных лекарственных средств все еще должным образом не изучен. Вероятно, эти и грядущие исследования послужат очередным поводом для расширения показаний к приему арГПП-1 в клинических рекомендациях, что может способствовать их более активному внедрению в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. da Silva J.A., de Souza E.C.F., Echazú Böschemeier A.G., da Costa C.C.M., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. *Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study*. BMC Public Health. 2018; 699. DOI: 10.1186/s12889-018-5637-9
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Ninth edition*. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата обращения — 15.01.2020).
3. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States*. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (дата обращения — 15.01.2020).
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. *Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие*. Терапевтический архив. 2019; 91(10): 4–13. [Shetakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. *Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade?* Therapeutic Archive. 2019; 91(10): 4–13. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
5. American Diabetes Association. *Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Diabetes Care. 2020; 43(suppl.1): S1–202. DOI: 10.2337/dc20-S015
6. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017*.

- Cardiovasc. Diabetol. 2018; 17(1): 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
7. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. 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*. 2018; 41(12): 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
 8. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221–8. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w
 9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22(S1): 1–212. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., eds. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(S1): 1–212. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
 11. Montvida O., Shaw J., Atherton J.J., Stringer F., Paul S.K. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 69–78. DOI: 10.2337/dc17-1414
 12. Bang C., Mortensen M.B., Lauridsen K.G., Bruun J.M. Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: a 22-year nationwide study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22(2): 167–72. DOI: 10.1111/dom.13877
 13. Rehfeld J.F. The origin and understanding of the incretin concept. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 387. DOI: 10.3389/fendo.2018.00387
 14. Yabe D., Seino Y., Seino Y. Incretin concept revised: the origin of the insulinotropic function of glucagon-like peptide-1 — the gut, the islets or both? *J. Diabetes Investig.* 2018; 9(1): 21–4. DOI: 10.1111/jdi.12718
 15. Holst J.J. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 260. DOI: 10.3389/fendo.2019.00260
 16. Drucker D.J., Habener J.F., Holst J.J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J. Clin. Invest.* 127(12): 4217–27. DOI: 10.1172/JCI97233
 17. Holst J.J. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia*. 2006; 49(2): 253–60. DOI: 10.1007/s00125-005-0107-1
 18. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1092–100. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1092
 19. Miñambres I., Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9: 6. DOI: 10.1186/s13098-017-0204-6
 20. George C., Byun A., Howard-Thompson A. New injectable agents for the treatment of type 2 diabetes part 2-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. *Am. J. Med.* 2018; 131(11): 1304–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.043
 21. Lyseng-Williamson K.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin. Drug Investig.* 2019; 39(8): 805–19. DOI: 10.1007/s40261-019-00826-0
 22. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017; 30(3): 202–10. DOI: 10.2337/ds16-0026
 23. Cefalu W.T., Kaul S., Gerstein H.C., Holman R.R., Zinman B., Skyler J.S. et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 14–31. DOI: 10.2337/dci17-0057
 24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
 25. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
 26. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(2): 129–39. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
 27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 837–53.
 28. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(15): 1577–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
 29. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F.G., Franco D.R. et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(9): 841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
 30. Del Olmo-Garcia M.I., Merino-Torres J.F. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2018; 2018: 4020492. DOI: 10.1155/2018/4020492
 31. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr, Granger C.B., Jones N.P. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10157): 1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
 32. 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): 1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
 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): 2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
 34. Li Y., Rosenblit P.D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus: is it a class effect? *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 113. DOI: 10.1007/s11886-018-1051-2
 35. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Mentz R.J. et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(2): 105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6
 36. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. 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 cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–85. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
 37. Marsico F., Paolillo S., Gargiulo P., Bruzzese D., Dell'Aversana S., Esposito I. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2020; pii: ehaa082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa082
 38. Scheen A.J. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection: a class effect or not? *Diabetes Metab.* 2018; 44(3): 193–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.12.009

39. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Значение и место аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида в новой парадигме лечения сахарного диабета 2 типа. *Лечебное дело*. 2018; 2: 50–8. [Antsiferov M.B., Koteshkova O.M. The role of GLP-1 analogue liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of General Medicine*. 2018; 2: 50–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12002
40. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тертычная Е.А. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 3(28): 44–53. [Ametov A.S., Nevolnikova A.O., Tertychnaya E.A. Possibilities of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: what's new? *Endocrinology: News, Opinions, Education*. 2019; 3(28): 44–53. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005
41. Scheen A.J. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 88–100. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.008
42. Caruso I., Cignarelli A., Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30(9): 578–89. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.004
43. 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): 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
44. 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): 106–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1
45. 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): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
46. Margulies K.B., Hernandez A.F., Redfield M.M., Givertz M.M., Oliveira G.H., Cole R. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(5): 500–8. DOI: 10.1001/jama.2016.10260
47. 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): 121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
48. Williams D.M., Nawaz A., Evans M. Renal outcomes in type 2 diabetes: a review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther.* 2020; 11(2): 369–86. DOI: 10.1007/s13300-019-00747-3
49. Bethel M.A., Mentz R.J., Merrill P., Buse J.B., Chan J.C., Goodman S.G. et al. Renal outcomes in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes*. 2018; 67(suppl.1). DOI: 10.2337/db18-522-P
50. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K., Marso S.P., Poulter N.R., Rasmussen S. et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(9): 839–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011
51. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(11): 859–69. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7
52. Greco E.V., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., de Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): pii: E233. DOI: 10.3390/medicina55060233
53. Nauck M.A., Meier J.J. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 181(6): R211–34. DOI: 10.1530/EJE-19-0566
54. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(1): 42–9. DOI: 10.1111/dom.13028
55. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 131–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
56. Medication Guide TRULICITY® (TRU-li-si-tee) (dulaglutide) injection, for subcutaneous use. US Food and Drug Administration. Revised. 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125469s033lbl.pdf#page=26 (дата обращения — 15.01.2020).
57. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трулисити ЛП-003682. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t= [Instruction for medical use of Trulicity LP-003682. State Register of Medicinal Remedies. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t= (in Russian)]. (дата обращения — 01.02.2020). 

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 01.04.2020