



Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, В.Г. Кузьмич, В.В. Салухов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить механизмы системного и кардиопротективного действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргПП-1), описать их эффективность и роль в системе первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) по результатам анализа крупных рандомизированных клинических исследований кардиоваскулярной безопасности, представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Основные положения. По результатам клинических исследований показана способность препаратов АргПП-1 оказывать значимое положительное влияние на уровни гликированного гемоглобина и холестерина липопротеинов низкой плотности, систолическое артериальное давление, массу тела, а для некоторых представителей данной группы препаратов — значительно снижать частоту наступления первичной комбинированной сердечно-сосудистой точки ЗР-МАСЕ независимо от наличия в анамнезе пациентов сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. АргПП-1 обладают доказанными преимуществами в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это определяет их приоритетное использование в современных алгоритмах терапии пациентов с СД2. Применение АргПП-1 может существенно увеличить эффективность не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, сердечно-сосудистые осложнения, первичная и вторичная профилактика.

Вклад авторов: Халимов Ю.Ш. — создание концепции обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 21–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-21-29

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and New Opportunities in Primary Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, V.G. Kuzmich, V.V. Salukhov

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Objective of the Review: To present mechanisms of system and cardioprotective action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists); to describe their efficiency and role in primary prevention of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) following large randomised clinical cardiovascular safety trials from PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Халимов Юрий Шавкатович — д. м. н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>. E-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович (автор для переписки) — к. м. н., докторант при кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3303-4786. <https://orcid.org/0000-0003-4934-320X>. E-mail: agafonov23@yandex.ru

Кузьмич Владимир Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7135-6357. <https://orcid.org/0000-0001-7754-3634>. E-mail: q-zmich1978@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4531-6011. <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>. E-mail: kuperit@mail.ru



Key Points. Clinical trials showed that GLP-1 receptor agonists can have marked positive effect for glycated haemoglobin and low-density lipoprotein cholesterol levels, systolic blood pressure, body weight, and some drugs from this group can significantly reduce the rate of primary composite cardiac end point 3P-MACE, irrespective of history of cardiovascular diseases.

Conclusion. GLP-1 receptor agonists exhibit proven advantages for cardiovascular outcomes. Therefore, they are drugs of choice in therapies of DM2 patients. GLP-1 receptor agonists can increase the efficiency of not only secondary, but also primary prevention of cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular complications, primary and secondary prevention.

Contributions: Khalimov, Yu.Sh. — concept of review; collection and processing of materials; article preparation and editing; review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Agafonov, P.V., Kuzmich, V.G. and Salukhov, V.V. — collection and processing of materials, article preparation.

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

For citation: Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kuzmich V.G., Salukhov V.V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and New Opportunities in Primary Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 21–29. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-21-29

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из самых серьезных неинфекционных заболеваний, оно характеризуется высокой распространенностью, значительной частотой сосудистых осложнений, а также широким спектром сопутствующей патологии [1]. СД2 в мире в среднем страдают 8,5% взрослой популяции, а в некоторых странах (например, в США) этот показатель достигает более 12%¹ [2]. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования NATION, в настоящее время СД2 в России диагностирован у более 6 млн человек. Результаты исследования также показали, что 54% больных, которые имеют данное заболевание, о нем не знают, а у каждого пятого жителя нашей страны отмечаются нарушения углеводного обмена, угрожающие развитием СД2 [3].

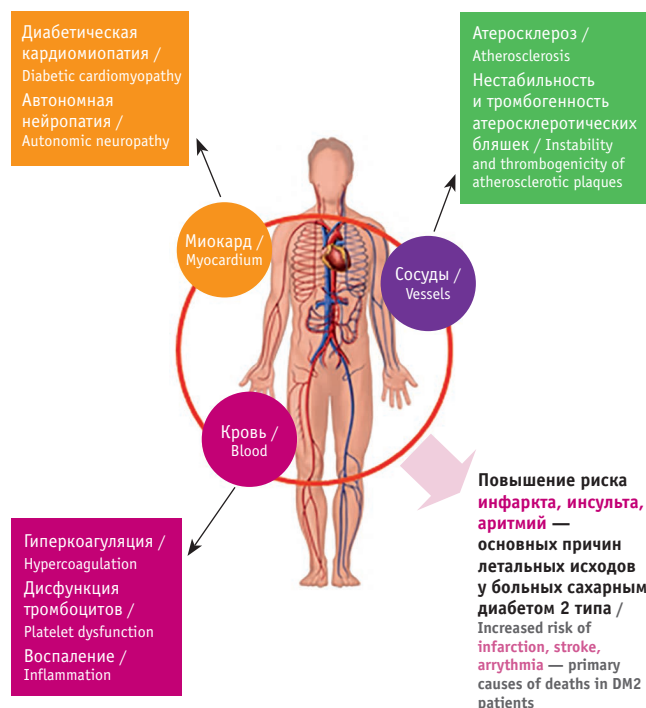
Количество пациентов с СД2 непрерывно растет. В связи со старением глобальной популяции и увеличением распространенности таких факторов риска, как низкая физическая активность и неправильное питание, ожидается, что к 2045 г. число больных СД2 в мире увеличится до 700 млн человек [2].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Развитие СД2 вызывает 2–4-кратное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего ИБС, мозгового инсульта и гипертонической болезни [4, 5]. В свою очередь, даже умеренное повышение АД у мужчин молодого возраста является негативным фактором, способствующим трансформации функциональных изменений сосудов в органические с последующим формированием АГ как самостоятельной нозологической формы [6]. АГ приводит к атеросклеротическому поражению брахиоцефальных артерий с увеличением размеров комплекса интима-медиа и артерий почек, а при сопутствующем СД2 процесс формирования генерализованного атеросклероза значительно ускоряется [7, 8].

У больных СД2, помимо общепопуляционных факторов риска ССЗ (таких как АГ, дислипидемия, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, менопауза и низкая физическая активность), имеются специфические факторы риска: гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Сочетание общих и специфических факторов у больных СД2 создает предпосылки для большей уязвимости системы кровообращения и развития ее патологии (рис. 1).

Рис. 1. Уязвимость сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа (по данным [9])
Fig. 1. Cardiovascular vulnerability in type 2 diabetes mellitus (according to [9])



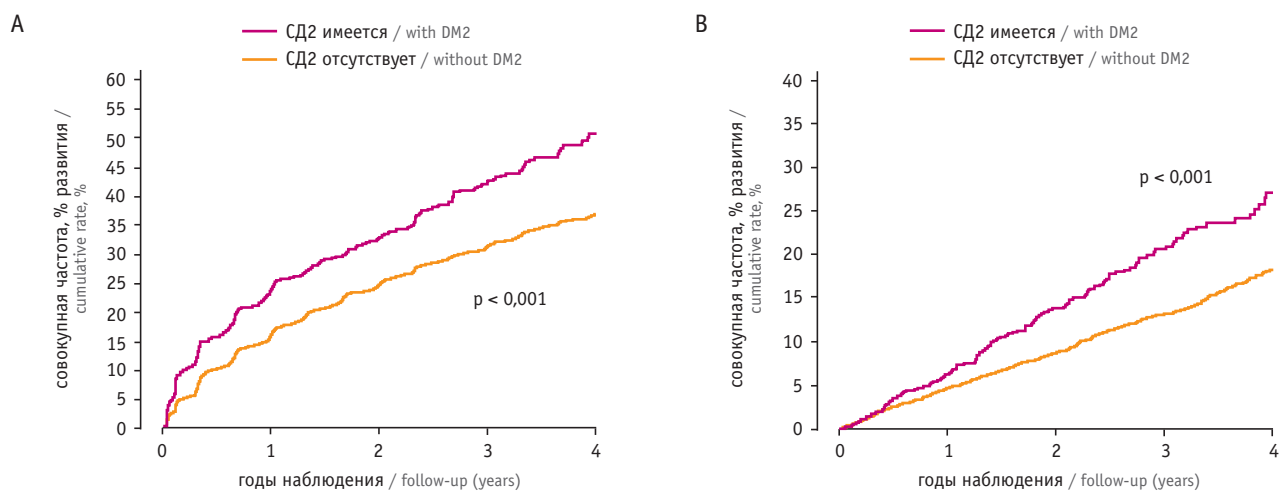
Установлено, что до 80% пациентов с СД2 погибают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ожидаемая продолжительность жизни у мужчин 60 лет, страдающих СД2, оказалась на 6–12 лет меньше, чем у их сверстников с нормальным состоянием углеводного обмена, что объясняется главным образом увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 58% [10]. По результатам исследования SOLVD-P (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), наличие СД2 четко сопряжено с повышением риска таких сердечно-сосудистых исходов, как ХСН или сердечно-сосудистая смерть, а также смерть от ЛХБ причин (рис. 2).

Серьезной проблемой современной диабетологии остается эффективное управление комплексом факторов сердечно-сосудистого риска. За последние годы у пациентов с СД2

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (дата обращения — 05.04.2021); 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 — 05.04.2021).

Рис. 2. А — риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), госпитализации по поводу ХСН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с/без сахарного диабета 2 типа (СД2); В — риск смерти от любых причин у пациентов с/без СД2 (по данным [11])

Fig. 2. A: risk of chronic cardiac failure (CCF), hospitalisation for CCF or cardiovascular death in patients with/without DM2; B: risk of death from any cause in patients with/without DM2 (according to [11])



несколько улучшился контроль гликемии, АД и показателей липидного профиля. Это привело к сокращению числа ССО и микрососудистых осложнений, а также повысило продолжительность жизни населения. Вместе с тем, по результатам проведенного в 2018 г. в России исследования, целевые значения гликированного гемоглобина (HbA1c) на уровне менее 7% зарегистрированы лишь у 52% пациентов [12].

Сходные данные получены в ходе популяционного исследования 2020 г. в США: у 50% больных СД2 содержание HbA1c составило $\geq 7\%$ [13].

Недостаточно эффективное управление комплексом факторов сердечно-сосудистого риска подтверждается и в норвежском регистре с участием 9342 пациентов в возрасте 18 лет и старше, страдающих СД2 на протяжении ≥ 6 месяцев и получающих амбулаторное лечение у 281 врача общей практики. Целевые значения HbA1c ($\leq 7,0\%$) были достигнуты у 64%, целевые значения АД ($\leq 135/80$ мм рт. ст./ $\leq 140/85$ мм рт. ст. при использовании/не использовании антигипертензивной терапии) — у 50%, а целевые значения холестерина ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л при наличии ССЗ, $\leq 2,5/\leq 3,5$ ммоль/л при отсутствии ССЗ и использовании/не использовании гиполипидемической терапии) — у 52% обследованных участников. При этом доля пациентов, достигших всех трех целевых показателей, оказалась крайне низкой — всего 17% [14].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА С УЧЕТОМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Исследования последних лет показали различное влияние отдельных классов сахароснижающих препаратов на наиболее частые заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения. Так, длительное применение традиционных противодиабетических препаратов у пациентов с СД2 сопровождается постепенным снижением функции β -клеток и ухудшением показателей гликемии, что создает

предпосылки для прогрессирования поздних диабетических осложнений.

Серьезным препятствием на пути снижения риска ССО у больных, получающих инсулинотерапию, является высокая частота таких нежелательных явлений, как гипогликемия и увеличение массы тела, что может приводить к росту числа острых сердечно-сосудистых событий.

Эти обстоятельства были учтены в решении Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США 2008 г. касательно повышения требований к регистрации новых антигипергликемических препаратов, которые должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем².

В соответствии с современными отечественными клиническими рекомендациями, для улучшения качества лечения пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ целесообразно применять противодиабетические препараты, обеспечивающие снижение сердечно-сосудистого риска. Эта цель может быть достигнута не только за счет контроля углеводного обмена при минимальном риске развития гипогликемий, но и благодаря плейотропным эффектам в виде дополнительного снижения массы тела, АД, улучшения показателей липидного спектра, а также положительного влияния на миокард, почки и артериальное сосудистое русло. Результатом такого подхода станет улучшение клинических исходов лечения пациентов с СД2 — уменьшение смертности, частоты инфарктов и инсультов, госпитализаций и т. д.

Новые требования, предъявляемые к сахароснижающим препаратам, привели к инициации множества крупных рандомизированных исследований, направленных на изучение сердечно-сосудистой безопасности новых лекарственных препаратов для лечения СД2. Одной из таких групп препаратов, относящихся к инкретиновым, стали агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргПП-1), которые, кроме надежного антигипергликемического действия, продемонстрировали выраженные кардио- и нефропротективные свойства [13, 15].

² U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, December 2008. URL: <https://www.fda.gov/media/71297/download> (дата обращения — 15.02.2021).

В настоящее время АрГПП-1 рассматривают как возможные препараты первой линии в стартовой терапии СД2, в том числе в комбинации с другими антигипергликемическими средствами³. Механизм действия АрГПП-1 включает активизацию функции β-клеток поджелудочной железы за счет стимуляции транскрипции гена инсулина, а также экспрессии матричной РНК внутриклеточных переносчиков глюкозы — глюкокиназы и GLUT2, которые обеспечивают периферическую утилизацию глюкозы. АрГПП-1 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют апоптоз β-клеток, вызывая их гипертрофию и пролиферацию (на животных моделях), а также активизируют дифференцировку и неогенез β-клеток из эпителиальных клеток-предшественников. Кроме того, АрГПП-1 снижают секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на панкреатические α-клетки, так и путем увеличения секреции соматостатина, что приводит к подавлению продукции и высвобождения глюкозы из печени [16].

Рецепторы ГПП-1, помимо β-клеток поджелудочной железы, обнаружены в нервной системе, эндотелиальных клетках, макрофагах, желудке, костях, почках, а также в кардиомиоцитах [17]. Основные системные эффекты ГПП-1 представлены на рисунке 3.

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА

Накопленные к настоящему времени результаты клинических и экспериментальных исследований позволяют говорить о множественных влияниях инкретиномиметиков на сердечно-сосудистую систему. Кардиотропное действие препаратов данной группы осуществляется за счет активации рецеп-

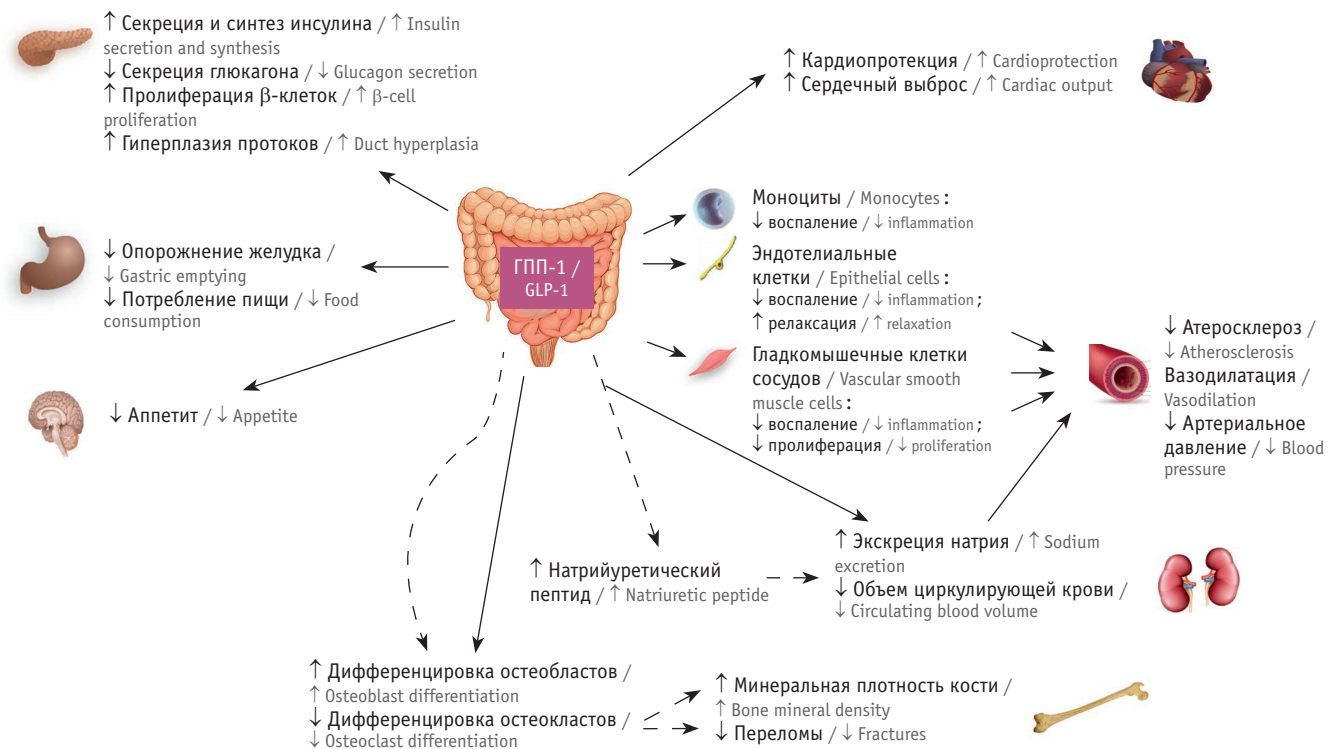
торов к ГПП-1 в кардиомиоцитах. Кроме того, кардиопротективный эффект АрГПП-1 обусловлен увеличением уровней антиоксиданта гемсинтетазы 1, ингибитора апоптоза Bcl-2, а также фосфорилированной серин-треониновой киназы Akt, что способствует восстановлению толщины стенки сердца после перенесенной ишемии и улучшению функции кардиомиоцитов [18].

Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемотракционного белка моноцитов 1) [19]. Эти механизмы объясняют положительные сердечно-сосудистые эффекты представителей класса АрГПП-1. Потенциальные пути влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему представлены на рисунке 4.

В зависимости от продолжительности эффекта используемые в настоящее время в клинической практике лекарственные препараты из класса АрГПП-1 можно разделить на две группы: короткого действия, имеющие разные периоды полувыведения, но требующие введения 1–2 раза в сутки (эксенатид, ликсисенатид, лираглутид), и длительного действия, кратность введения которых составляет 1 раз в неделю (эксенатид пролонгированного действия, дулаглутид, семаглутид, албиглутид). Все они реализуют свои эффекты за счет стимуляции секреции инсулина и угнетения секреции глюкагона, а также усиления чувства насыщения после приема пищи.

При использовании в качестве средств монотерапии препараты данного класса характеризуются низким риском гипогликемии, способностью снижать массу тела, а также риски сердечно-сосудистых и почечных осложнений. АрГПП-1

Рис. 3. Системные эффекты глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) в организме (по данным [17])
Fig. 3. Systemic effects from glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (according to [17])



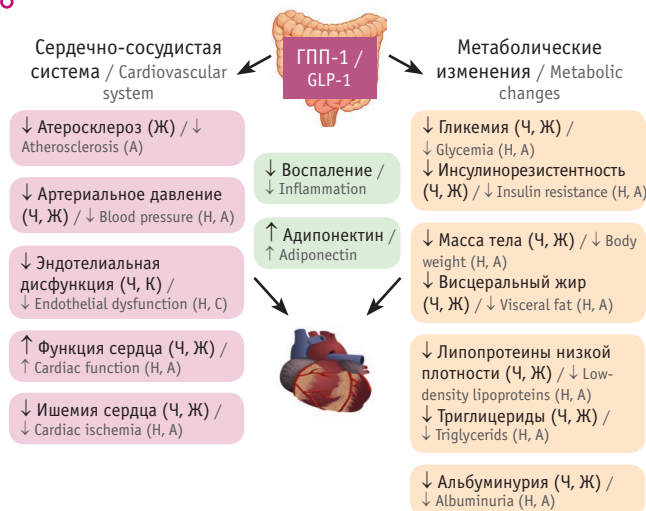
³ U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, December 2008...

Рис. 4. Потенциальные пути влияния глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) на сердечно-сосудистую систему (по данным [17]).

Примечание: Ч — исследования у человека, Ж — исследования у животных, К — исследования на культуре клеток

Fig. 4. Possible pathways of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for cardiovascular system (according to [17]).

Note. H: human studies; A: animal studies; C: cell culture studies



длительного действия обладают несколько более высокой эффективностью в достижении целевых показателей HbA1c, а также нормализации уровня гликемии натощак, чем короткодействующие АрГПП-1.

Применение препаратов АрГПП-1 в клинической практике показало их хорошую переносимость и низкую частоту нежелательных явлений в виде отдельных случаев тахикардии и диспепсических явлений (тошноты и дискинезии желчевыводящих путей). Изредка отмечены случаи развития острого панкреатита. По результатам исследования SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes), частота формирования диабетической ретинопатии среди пациентов из группы лечения семаглутидом в дозах 0,5 мг или 1 мг оказалась выше (3%), чем в группе плацебо (1,8%) [20].

При инициации терапии следует обучать пациентов методике выполнения инъекции, а также правилам борьбы с возможными диспепсическими явлениями (дробное питание, уменьшение объема потребляемой за один прием пищи⁴).

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА В ИССЛЕДОВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

При проведении клинических и экспериментальных исследований получены обширные сведения о позитивном влиянии АрГПП-1 на факторы сердечно-сосудистого риска, показатели гемодинамики и функцию сердца у пациентов с СД2. Вместе с тем в последние годы в ходе завершившихся масштабных исследований кардиоваскулярной безопасности получены убедительные данные о различном воздействии

препаратов класса АрГПП-1 на конечные сердечно-сосудистые и почечные точки, что позволило выделить наиболее предпочтительные препараты этой группы.

В 2016 г. завершено крупное рандомизированное исследование LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) с участием более 9 тыс. пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском (с наличием по меньшей мере одного сердечно-сосудистого заболевания — ИБС, цереброваскулярной болезни, атеросклеротического поражения периферических сосудов, хронической болезни почек 3-й стадии и выше либо ХСН II и III функционального класса). Период наблюдения — более 5 лет. Всех пациентов разделили в соотношении 1 : 1 на группы лечения 1,8 мг (или максимальной переносимой дозой) лираглутида и плацебо в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Результаты исследования показали, что при применении лираглутида ОР больших нежелательных сердечно-сосудистых явлений (МАСЕ), включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт, был статистически значимо (на 13%) ниже, риск сердечно-сосудистой смерти — на 22%, смерти от всех причин — на 15% ниже, чем в группе плацебо.

При оценке влияния лираглутида на риск госпитализаций по поводу ХСН отмечено, что ОР в группе лираглутида был на 13% меньше, чем в группе плацебо ($p = 0,14$) [21].

Долгосрочные сердечно-сосудистые результаты и иные конечные точки безопасности другого представителя группы препаратов АрГПП-1 семаглутида в дозах 0,5 мг и 1,0 мг изучали в исследовании SUSTAIN-6, которое завершилось в 2016 г. Всего в этом исследовании рандомизировали более 3 тыс. пациентов с СД2, которые получали лечение в течение 104 недель. Исследование SUSTAIN-6 показало, что частота больших нежелательных сердечно-сосудистых явлений (МАСЕ) была статистически значимо (на 26%) ниже в группе активного лечения, чем в группе плацебо, что объяснялось значимым уменьшением распространенности нефатального мозгового инсульта (на 39%) и незначимым — нефатального инфаркта (на 26%). При этом различия между группами лечения по частоте сердечно-сосудистой смерти отсутствовали [22].

В 2015 г. были представлены результаты еще одного проспективного исследования сердечно-сосудистой безопасности АрГПП1 ликсисенатида — ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) (6068 участников: группа ликсисенатида — 3034; группа плацебо — 3034; средний возраст — 60 лет, средняя длительность СД2 — 9,3 года) [23]. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили больных с СД2 и острым коронарным синдромом (83% — острый инфаркт миокарда, 17% — нестабильная стенокардия). Исходно у 22,3% в группе плацебо и у 22,5% больных группы ликсисенатида имелись проявления ХСН.

В результате различия по первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) обнаружены не были (13,4% и 13,2% соответственно; ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,89–1,17). Анализ составляющих вторичной конечной точки показал, что частота госпитализаций по поводу ХСН также не различалась в группах (ОР = 0,96; 95%-ный ДИ: 0,75–1,23).

⁴ 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/2020/125469s0331bl.pdf#page=26 (дата обращения — 15.01.2021).

Одним из важнейших исследований последнего времени, посвященных изучению кардиопротективных эффектов АрГПП-1, стало REWIND (Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes), которое проводилось с целью оценки влияния АрГПП-1 пролонгированного действия дулаглутида в еженедельной дозе 1,5 мг на риск ССО у взрослых больных СД2 по сравнению с плацебо. В данном исследовании принимали участие более 9900 пациентов с СД2 со средней продолжительностью заболевания около 10 лет [24]. Особенностью исследования REWIND было то, что лишь 31% больных исходно имели ССЗ (перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт,

нестабильную стенокардию, операции по реваскуляризации коронарных, сонных или периферических сосудов, госпитализацию по поводу ИБС с нестабильной стенокардией или зарегистрированной ишемией миокарда) [24, 25].

Анализ результатов исследования REWIND показал значимое положительное влияние дулаглутида на уровни HbA1c и холестерина ЛПНП, систолическое АД, массу тела (данные представлены на рисунке 5).

Кроме того, дулаглутид снижал частоту наступления первичной трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки ЗР-MACE на 12%, а нефатальных инсультов — на 24% (рис. 6).

Рис. 5. Влияние дулаглутида на факторы сердечно-сосудистого риска по результатам исследования REWIND [24].

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МНК — метод наименьших квадратов, САД — систолическое артериальное давление, HbA1c — гликированный гемоглобин

Fig. 5. Dulaglutide and cardiovascular risks: REWIND trial [24].

Note. CI: confidence interval; LDL: low-density lipoproteins; LSM: least square method; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: glycated haemoglobin

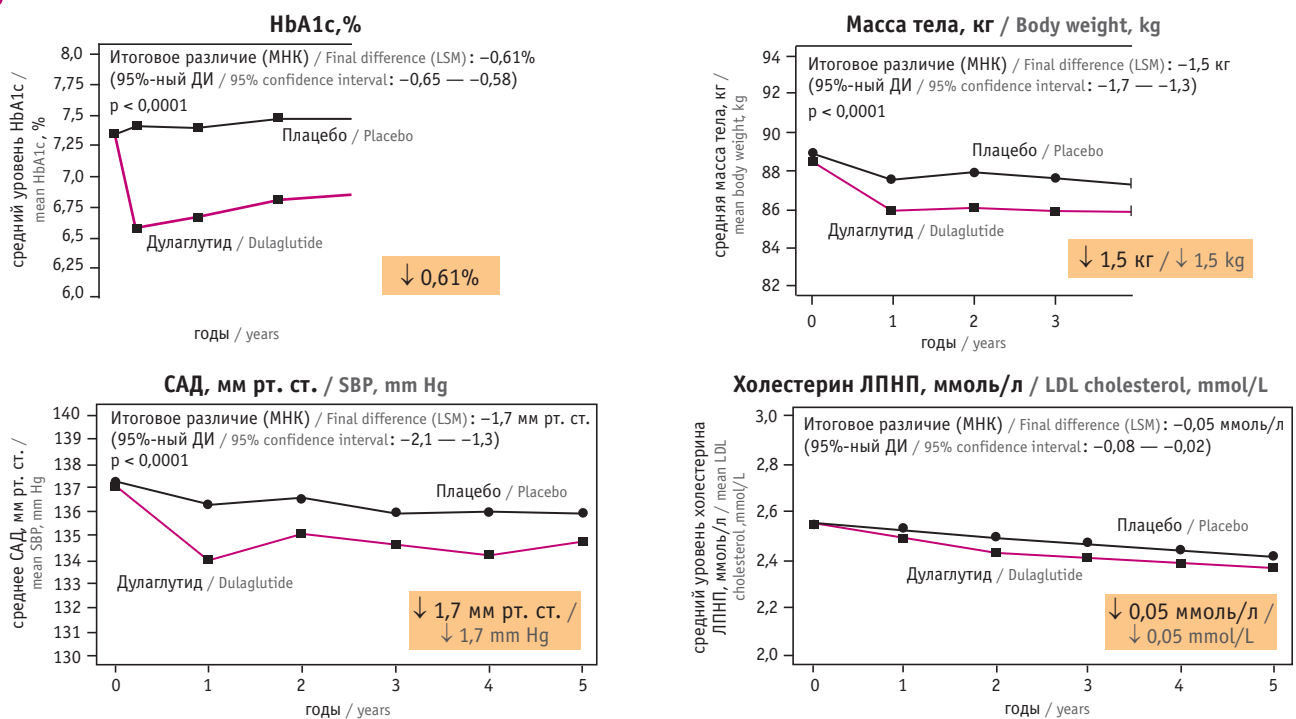
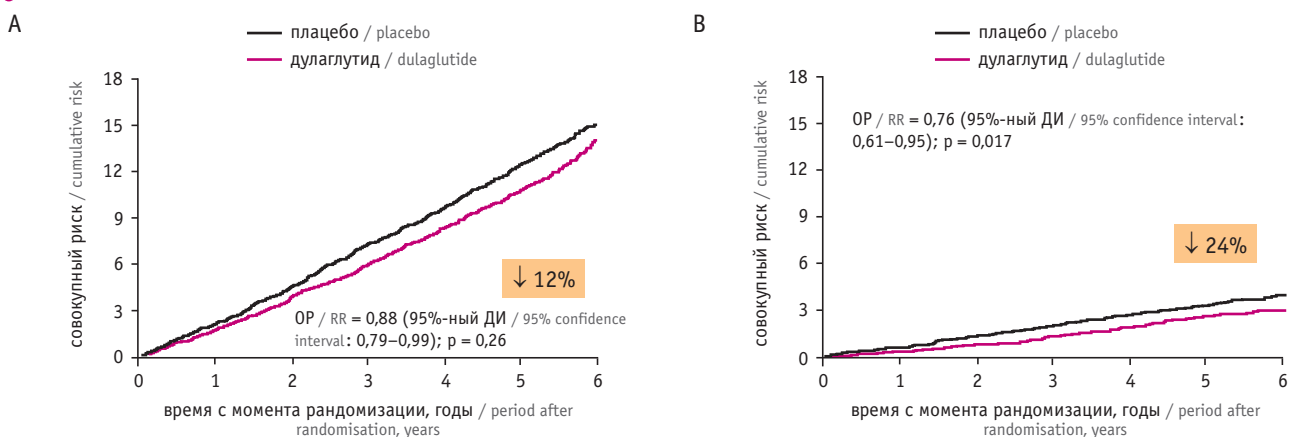


Рис. 6. Влияние дулаглутида на частоту трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки ЗР-MACE (А) и нефатальных инсультов (В) по результатам исследования REWIND [24].

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск

Fig. 6. Dulaglutide and the rate of 3-point cardiac MACE (A) and nonfatal strokes (B) in REWIND trial [24].

Note. CI: confidence interval; RR: relative risk



Особое значение имеет субанализ данных REWIND, в котором изучалась эффективность дулаглутида в отдельных подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от сердечно-сосудистого анамнеза. Показано, что снижение частоты ЗР-МАСЕ происходило независимо от наличия в анамнезе пациентов ССЗ ($p = 0,97$) (рис. 7).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования дулаглутида как для вторичной, так и для первичной профилактики ССО у пациентов с СД2, что послужило основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата. Помимо этого, дулаглутид значимо (на 15%) уменьшил частоту композитной почеч-

ной точки (включавшей новые случаи макроальбуминурии, снижение на 30% скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или начало заместительной почечной терапии) ($p = 0,0004$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у дулаглутида выраженных кардио- и нефропротективного эффектов в популяции пациентов СД2, большинство которых ранее не имели ССЗ атеросклеротического генеза.

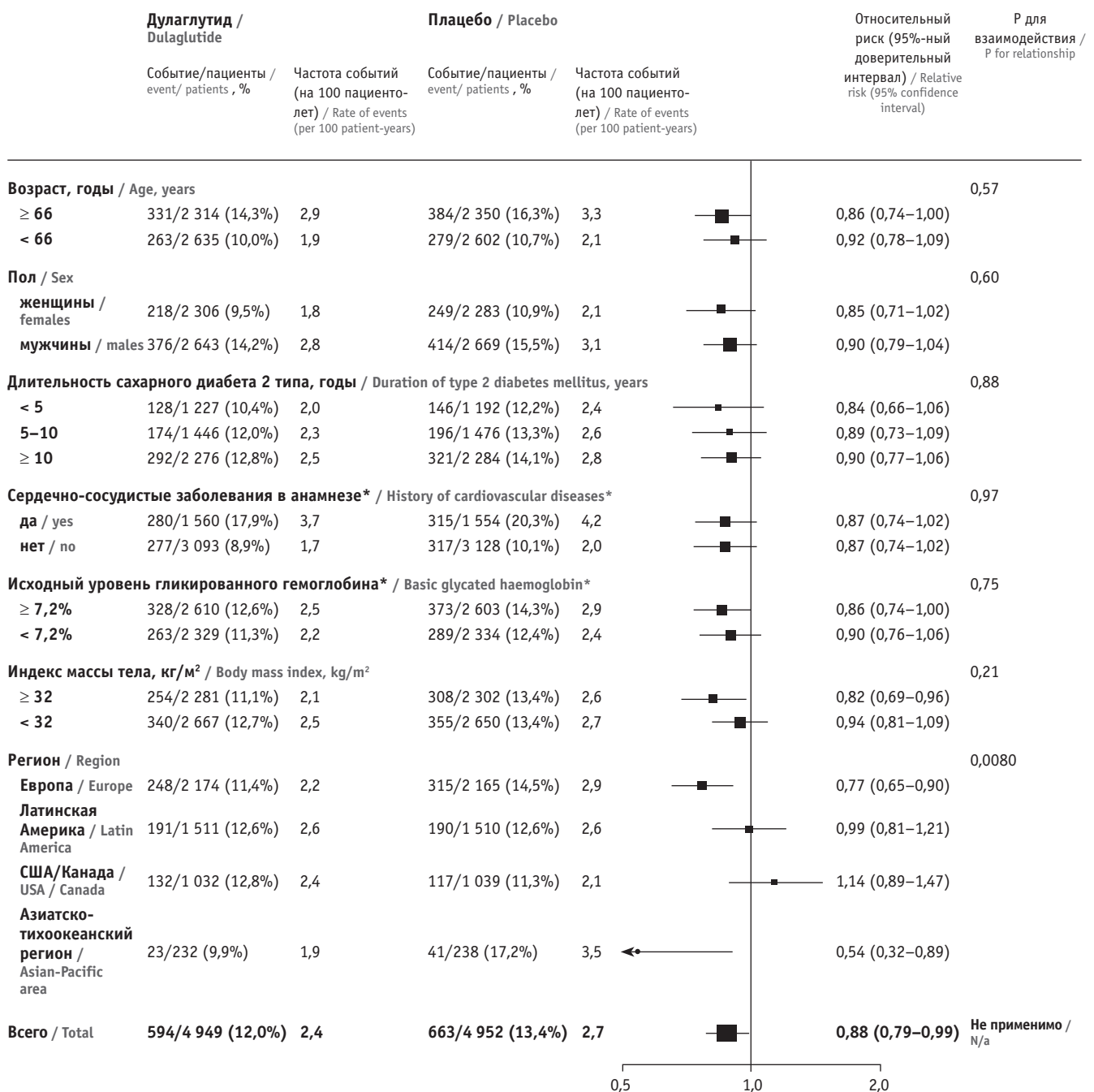
На основании результатов исследования REWIND действующий Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета предложил использовать АргПП-1 при неэффективности метформина

Рис. 7. Частота достижения ЗР-МАСЕ в разных подгруппах пациентов, по данным субанализа результатов исследования REWIND [24].

* Пациенты не включались в группу, если необходимые критерии или результаты исследования были неизвестны

Fig. 7. Rate of ЗР-МАСЕ in patient sub-groups following results subanalysis in REWIND trial [24].

* Patients were included into the group only if necessary criteria or study results were known



у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, а также у больных без них, но с факторами высокого риска (возраст 55 лет и старше, стеноз сонных артерий, артерий нижних конечностей или коронарных артерий > 50%, гипертрофия левого желудочка, СКФ < 60 мл/мин, альбуминурия) [26].

Европейское общество кардиологов в своих рекомендациях еще более расширило показания к применению АрГПП-1, рекомендовав их в качестве терапии первой линии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, а также у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (т. е. при сочетании трех и более больших факторов риска либо при наличии СД2 без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным фактором риска) [27].

Согласно этим международным рекомендациям, более 60% пациентов с СД2 соответствуют критериям для назначения АрГПП-1. По мнению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, среди всех представителей группы АрГПП-1 только дулаглутид может применяться как для вторичной, так и для первичной профилактики ССО у взрослых пациентов с СД2⁵.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. 2014; 5(31): 27–36. [Elsukova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. Study of comorbidities in patients with type 2 diabetes mellitus. In: Modern healthcare: vital questions: a collection of articles from the XXXI international research-to-practice conference. 2014; 5(31): 27–36. (in Russian)]
2. da Silva J.A., de Souza E.C.F., Echazú Böschmeier A.G. et al. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. BMC Public Health. 2018; 699. DOI: 10.1186/s12889-018-5637-9
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. 2016; 19(2): 104–12. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
4. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. Circulation. 1999; 100(10): 1132–3. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1132
5. Wientiens W.J.M. Foreword — European Endocrinology. 2006; 2: 14. URL: <https://www.touchendocrinology.com/general-endocrinology/journal-articles/foreword-european-endocrinology-2006214/> (дата обращения — 15.02.2021).
6. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2016; 22(1): 41–51. [Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. Arterial Hypertension. 2016; 22(1): 41–51. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
7. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. Военно-медицинский журнал. 2020; 341(4): 66–7. [Kryukov E.V.,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, очевидно, что для снижения смертности населения трудоспособного возраста, в том числе смертности от болезней системы кровообращения, целесообразно уделять особое внимание не только вторичной, но и первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Это требует перехода от преобладающего использования традиционных схем сахароснижающей терапии на основе метформина, препаратов сульфонилмочевины и инсулинов к раннему назначению инновационных препаратов, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АрГПП-1). Результаты проведенных исследований кардиоваскулярной безопасности показали, что АрГПП-1, в том числе дулаглутид, обладают доказанными преимуществами в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это определяет их приоритетное использование в современных алгоритмах терапии пациентов с СД 2 типа. Применение АрГПП-1 может существенно увеличить эффективность не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

- Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. Military Medical Journal. 2020; 341(4): 66–7. (in Russian)]
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий как отражение эволюции высокого нормального артериального давления. Военно-медицинский журнал. 2018; 339(2): 11–20. [Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Values of the intima-media complex of carotid arteries as a reflection of the evolution of high normal blood pressure. Military Medical Journal. 2018; 339(2): 11–20. (in Russian)]
 9. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation. 2003; 108(14): 1664–72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
 10. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А. и др. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 366–71. [Melikhova S.P., Shevcova V.I., Zujkova A.A. et al. Studying of comorbid pathology at the 2 types diabetes as the complication of the metabolic syndrome. Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 366–71. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371
 11. Rørth R., Jhund P.S., Mogensen U.M. et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Diabetes Care. 2018; 41(6): 1285–91. DOI: 10.2337/dc17-2583
 12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие. Терапевтический архив. 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. 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
 13. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020; 43(suppl.1): S193–202. DOI: 10.2337/dc20-S015
 14. Bakke Å., Dalen I., Thue G. et al. Variation in the achievement of HbA1c, blood pressure and LDL cholesterol targets in type 2 diabetes in general practice and characteristics associated with risk factor control. Diabetes Med. 2020; 37(9): 1471–81. DOI: 10.1111/dme.14159
 15. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал при-

⁵ Medication Guide TRULICITY® (TRU-li-si-tee) (dulaglutide) injection, for subcutaneous use...

- менения. *Доктор.Ру.* 2020; 19(2): 6–12. [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
16. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1032 с. [Ametov A.S. *Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions.* М.: GEOTAR-Media; 2013. 1032 p. (in Russian)]
17. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(4): 238–48. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.011
18. Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F. et al. *Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13(4): 302–12. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x
19. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A. et al. *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. Diabetologia.* 2010; 53: 2256. DOI: 10.1007/s00125-010-1831-8
20. Cordiner R., Fisher M., Drummond R. *SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. Practical Diabetes.* 2016; 33(8): 266–8a. DOI: 10.1002/pdi.2051
21. Marso S.P., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. *Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
22. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19): 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
23. Bentley-Lewis R., Aguilar D., Riddle M.C. et al. *Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of LIXisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am. Heart J.* 2015; 169(5): 631–8.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.002
24. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. 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
25. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G. et al. *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): 2576–80. DOI: 10.1111/dom.13847
26. Buse J.B., Wexler D.J., 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(2): 487–93. DOI: 10.2337/dci19-0066
27. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J.* 2020; 41(2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486 

Поступила / Received: 05.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2021