

## РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ПРЕПАРАТУ ДУЛАГЛУТИД ЭВОЛЮЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: ТРУЛИСИТИ - 1-Й В КАЗАХСТАНЕ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ

Алматы, 29 июля 2017 г.

Высокий рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в РК отражает общемировую тенденцию. По данным Национального регистра СД, за период с 2005 по 2017 годы прирост числа больных составил 173 446 человек (148%). Согласно результатам исследования, NOMAD истинная численность больных СД 2 в РК приблизительно в 5,5 раза больше официально зарегистрированной [1] и составляет 8,2% [2].

При этом большая часть пациентов не достигает целевого уровня HbA1c.

Наиболее используемыми сахароснижающими средствами в терапии СД 2 типа в РК являются пероральные сахароснижающие препараты (86% пациентов), инсулинотерапию получают 14% пациентов. В то же время известно, что производные сульфонилмочевины и инсулин нередко приводят к набору массы тела, а также частому развитию гипогликемий, что, с одной стороны, усугубляет инсулинорезистентность, с другой, способствует учащению сердечно-сосудистых катастроф.

В последние годы установлено, что в патогенезе СД 2 имеют значение не только инсулинорезистентность и дефект  $\beta$ -клетки, но и снижение выработки инкретинов, что послужило поводом для создания нового класса препаратов - агонистов глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1).

Препараты данного класса, обладая выраженным сахароснижающим эффектом, отличаются улучшенным профилем безопасности. Основными эффектами аГПП-1 являются: глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина с одновременным снижением секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка, коррекция выработки нейротрансмиттеров и др. Сказанное определяет ряд преимуществ препаратов данного класса: помимо высокой сахароснижающей активности для них характерен низкий риск развития гипогликемических реакций, снижение массы тела, снижение АД, а также потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток [4, 27].

В Казахстанском Консенсусе по диагностике и лечению сахарного диабета 2016 использование аГПП-1 рекомендуется на всех этапах лечения СД 2 вне зависимости от уровня HbA1c как в моно-, так и в составе комбинированной терапии, включая комбинацию с инсулином [3]. Американская диабетическая Ассоциация (ADA) в рекомендациях от 2017 г. рассматривает аГПП-1 в качестве альтернативы инсулинотерапии [11].

Исследования последних лет привели к разработке препарата аГПП-1 пролонгированного действия - дулаглутид.

Дулаглутид представляет собой инъекционный препарат, полученный в результате соединения двух молекул природного аналога ГПП-1 и измененного Fc-фрагмента иммуноглобулина G (IgG4) человека [12, 13]. Достоинствами дулаглутида являются высокая сахароснижающая активность, минимальный риск развития гипогликемий, снижение массы тела, низкая иммуногенность.

Особенности строения молекулы дулаглутида обеспечивают его стабильность в растворенной форме и длительный период полувыведения - 4,7 дня, благодаря чему препарат может вводиться подкожно 1 раз в неделю [14]. Хорошая растворимость и стабильность препарата повышают приверженность пациентов к лечению [15, 16, 25].

Сравнительная эффективность и безопасность применения дулаглутида были изучены в рамках программы международных рандомизированных двойных слепых, либо открытых клинических исследований 3 фазы AWARD (Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes), включавшей около 6000 пациентов, продолжительностью от 26 до 104 недель терапии. Дулаглутид пациентам с СД 2 назначался как в моно-, так и в комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими средствами и прандиальным инсулином. Сравнение терапии дулаглутидом проводилось с плацебо, метформинном, ситаглиптином, эксенатидом (применяемым два раза в сутки), лираглутидом и инсулином гларгин.

Целевого уровня HbA1c  $<7,0\%$  достигли от 53% (AWARD 2) до 78% (AWARD 1) пациентов, получавших терапию дулаглутидом [20, 24]. Результаты были статистически сопоставимы с таковыми по лираглутиду. В достижении целевого уровня HbA1c  $\leq 6,5\%$  наблюдалась такая же закономерность.

Дулаглутид продемонстрировал статистически значимое снижение как гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии, причем, снижение гликемии натощак отмечалось у пациентов уже ко 2 неделе терапии.

Терапия дулаглутидом в дозировке 1,5 мг также приводила к достоверному стойкому снижению массы тела. Данный показатель варьировал в зависимости от фоновой терапии и составил в среднем 2-3 кг [17, 18, 20-23]. Максимальная статистически достоверная разница по снижению массы тела наблюдалась при сравнении с инсулином гларгин (AWARD 2) [20].

Частота гипогликемий при применении дулаглутида 1,5 мг была сравнима с таковой при терапии метформинном, ситаглиптином и лираглутидом. По частоте гипогликемий

препарат оказался более безопасным по сравнению с базальным инсулином [17, 18, 20, 21, 22, 23, 24].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в клинических исследованиях, были тошнота, рвота и диарея. В большинстве случаев эти явления были легкой или средней тяжести и носили преходящий характер [26].

Готовая к применению шприц-ручка отличается простотой в использовании, скрытой от глаз пациента иглой, обеспечивающей минимальную болезненность инъекции, наличием сигнала, подтверждающего введение препарата [26].

99% пациентов с СД 2 типа, участвовавших в исследовании, которые впервые получали сахароснижающую терапию инъекционными препаратами, легко справлялись с инъекциями дулаглутида самостоятельно. Более 96% пациентов в исследовании отметили, что использование устройства для введения дулаглутида являлось простым [25].

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, новый еженедельный аГПП-1 дулаглутид в инновационном средстве введения может являться той опцией, которая позволит достигать целей гликемического контроля у пациентов с СД 2 с учетом их индивидуальных потребностей, мотивации и образа жизни.

Препарат дулаглутид зарегистрирован в РК в 2016 году и в настоящее время является единственным зарегистрированным препаратом для лечения СД 2 в Казахстане, который можно применять 1 раз в неделю.

Экспертами были высоко оценены данные по безопасности и эффективности препарата, возможность применения его 1 раз в неделю и устройство для его введения.

Эксперты согласились, что дулаглутид является инновационной и перспективной опцией в терапии пациентов СД 2.

В результате обсуждения роли и места дулаглутида в терапии пациентов с СД 2 авторы пришли к следующему **ЗАКЛЮЧЕНИЮ**:

- Дулаглутид рекомендуется взрослым пациентам с СД 2 для улучшения гликемического контроля.
- Профиль пациентов, которым может быть назначен дулаглутид, довольно широк и включает пациентов как с впервые диагностированным, так и длительно текущим диабетом 2 типа.
- Препарат может быть назначен при любом уровне HbA1c как в монотерапии, так и в комбинации практически со всеми сахароснижающими препаратами, включая инсулин.
- Препарат у пациентов с СД 2 может быть использован как альтернатива инсулину или дополнение к последнему.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Национальный регистр больных сахарным диабетом РК.
- 2 Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина (Алматы). – 2017. – №7(180). – С. 43-51
- 3 Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Под ред. Р.Б. Базарбековой, Л.Б. Даньяровой, А.К. Досановой. – Алматы, 2016
- 4 Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным

сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №1S.

5 Brown JB et al. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27(7). – P. 1535-1540

6 Bailey et al, 2011, BrodM et al 2012, Peyrot et al 2010.

7 Group A.C., Patel A., MacMahon S., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358(24). – P. 2560-2572

8 Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321(7258). – P. 405-412

9 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35(Suppl. 1). – P. 11-63

10 Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015 // *EndocrPract*. – 2015. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 1-87

11 Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140-149

12 Barrington P., Chien J.Y., Tibaldi F. et al. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects // *Diabetes ObesMetab*. – 2011. – Vol. 13(5). – P. 434-438

13 Picha K.M., Cunningham M.R., Drucker D.J. et al. Protein Engineering Strategies for Sustained Glucagon-Like Peptide-1 Receptor-Dependent Control of Glucose Homeostasis // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57(7). – P. 1926-1934. doi: 10.2337/db07-1775. Epub 2008 Apr 21.

14 De la Peña, A et al. Pharmacokinetics of once weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63(suppl 1). – P. 251

15 Glaesner W., Vick M.A., Millican R., et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2010. – Vol. 26. – P. 287-296

16 Jimenez-Solem E., Rasmussen MH, Christensen M (et al). Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes // *CurrOpinMolTher*. – 2010. – Vol. 12(6). – P. 790-797

17 Blonde L., Jendle J., Gross J. et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomized, open-label, phase 3, non-inferiority study // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2057-2066

18 Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label phase 3, non-inferiority trial // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384(9951). – P. 1349-1357

19 Ferdinand K.C., Calhoun D.A., Lonn E.M. et al. Long-

term effects of dulaglutide, a novel GLP 1 agonist, on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes // J Clin Hypertens. – 2012. – Vol. 14(7). – P. 488

20 Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and glimepiride (AWARD-2) // Diabetes Care. – 2015. Epub ahead of print.

21 Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37(8). – P. 2149-2158

22 Umpierrez G., Povdeano S.T., Manghi F.P. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37(8). – P. 2168-2176

23 Weinstock R., Umpierrez G.E., Guerci B. et al. Safety and efficacy of dulaglutide vs. sitagliptin after 104 weeks in

type 2 diabetes (AWARD-5) // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 258. Abstract 1004-P.

24 Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37(8). – P. 2159-2167

25 Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G., Threlkeld R., Ignaut D.A. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients with Type 2 Diabetes // J Diabetes Sci Technol. – 2015. – Vol. 9(5). – P. 1071-1079

26 Инструкция по медицинскому применению препарата Трулисити.

27 Stanley S. Schwartz, Solomon Epstein, Barbara E. Corkey, Grant, James R. Gavin III, Richard B. Aguilar. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell–C centric Classification Schema. Diabetes Care 2016; 39:179–186. DOI: 10.2337/dc15-1585

## СПИСОК ЭКСПЕРТОВ:

Ф.И.О. эксперта	
<b>Базарбекова Римма Базарбековна</b>	Доктор медицинских наук, профессор, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующая кафедрой эндокринологии КазМУНО
<b>Батырханова Галия Бокейхановна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, главный врач Областного эндокринологического диспансера г. Шымкент, главный внештатный эндокринолог ЮКО
<b>Даньярова Лаура Бахытжановна</b>	Главный эндокринолог РК, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии и внутренних болезней, кандидат медицинских наук, доцент
<b>Досанова Айнур Касимбековна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии КазМУНО
<b>Кенжетаева Нурила Кулыбековна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, главный внештатный эндокринолог Акмолинской области
<b>Мейрамова Гульнара Кадыргельдиевна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, заведующая эндокринологическим отделением Павлодарской городской больницы №3, главный внештатный эндокринолог Павлодарской области
<b>Молдахметова Гульнара Самуратовна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, главный внештатный эндокринолог г. Костанай
<b>Нурбекова Акмарал Асылловна</b>	Доктор медицинских наук, врач-эндокринолог, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный эндокринолог г. Алматы
<b>Отаршиева Бахыт Шымшыкбаевна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, заведующая эндокринологическим отделением, главный внештатный эндокринолог г. Тараз
<b>Рахматулина Гульнара Равильевна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, г. Талдыкорган
<b>Смагулова Сауле Узакбаевна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, главный внештатный эндокринолог г. Семей
<b>Темиргалиева Гульнара Шахмиевна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, главный внештатный эндокринолог г. Астана
<b>Уразова Гульнара Аризбековна</b>	Врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, главный внештатный эндокринолог г. Кызылорда