

Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2 с введением 1 раз в неделю

Интервью с М.В.Шестаковой

Интервью с академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России – директором Института диабета **Мариной Владимировны Шестаковой**.

Для цитирования: Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2 с введением 1 раз в неделю. Интервью с М.В.Шестаковой. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.8-11

Viewpoint

Dulaglutide – an innovative medication for diabetes mellitus type 2 treatment that requires administration once in a week

Interview with M.V.Shestakova

For citation: Dulaglutide – an innovative medication for diabetes mellitus type 2 treatment that requires administration once in a week. Interview with M.V.Shestakova. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.8-11

– **Марина Владимировна, в настоящее время на российский фармацевтический рынок выведен новый препарат для терапии сахарного диабета (СД) – дулаглутид из группы агонистов рецепторов глюконоподобного пептида-1 (аГПП-1). На Ваш взгляд, каковы перспективы данного препарата?**

– Дулаглутид – инновационный препарат, который в нашей стране зарегистрирован в 2016 г. под торговым названием Трулисити. Появлению этого препарата мы были рады, потому что это аГПП-1 длительного действия. Помимо интересных клинических особенностей, основное его преимущество заключается в том, что данный препарат можно вводить инъекционно подкожно 1 раз в неделю. Период полувыведения дулаглутида составляет около 5 дней, он сохраняет свою эффективность в течение 7 дней, далее требуется очередная инъекция препарата. Среди основных эффектов препарата – снижение уровня гликемии, уменьшение массы тела пациента при длительном применении препарата, положительное влияние на уровень артериального давления (АД) и профиль липидов, потенциальный протекторный эффект в отношении β-клеток поджелудочной железы.

Нужно отметить, что в нашей стране зарегистрированы только 2 препарата, длительность действия которых составляет 1 нед, – это дулаглутид (Трулисити) и эксенатид длительного действия (Бидуреон). Бидуреон был первым подобным препаратом, кото-

рый знаменовал собой определенный прорыв в терапии, однако существенным недостатком этого средства является необходимость длительной подготовки препарата перед его введением, а именно перемешивание раствора перед инъекцией путем встряхивания до достижения гомогенности лекарственного раствора. И это обязательное требование! Кроме того, в месте инъекции Бидуреона формируются местные кожные реакции в виде везикул или папул, которые могут доставлять пациентам психологический дискомфорт.

Производитель дулаглутида преодолел эти неудобства – раствор сразу готов к применению без перемешивания, и местные кожные реакции на него отсутствуют. Также производителем дулаглутида разработана инновационная и очень удобная для пациентов одноразовая предзаполненная шприц-ручка, в которой предусмотрено скрытое расположение иглы. Пациент не видит иголки ни до инъекции, ни в момент укола, что для многих может быть важно психологически, пациенты не испытывают дополнительный стресс от вида подкожных инъекций. Поскольку дулаглутид очень удобен в применении, с его помощью можно повышать приверженность пациентов лечению.

– **Чем обеспечена такая длительность действия препарата?**

– Дулаглутид представляет собой препарат, полученный в результате соединения двух молекул: аналога ГПП-1 человека и измененного Fc-фрагмента



иммуноглобулина (Ig) G человека. Производителем путем небольшой замены аминокислот в молекуле природного ГПП получена молекула синтетического аналога, устойчивого к действию эндогенного фермента, – дипептидилпептидазы 4-го типа. Часть фрагмента IgG, присоединенная к молекуле ГПП, сделала молекулу более тяжелой, что замедляет всасывание препарата в кровяное русло из подкожного депо, а также приводит к снижению скорости выведения препарата почками. Несмотря на определенную громоздкость молекулы, раствор дулаглутида прозрачен и стабилен. Интересно, что в ходе работы над молекулой было достигнуто снижение ее иммуногенности. Это было важно для повышения безопасности применения препарата. Таким образом, кро-

потливая работа над структурой молекулы позволила наряду с сохранением инкретиновой активности человеческого ГПП-1 придать ей новые свойства: длительность действия, хорошую растворимость, уменьшенную иммуногенность.

– Марина Владимировна, Вы вкратце перечислили эффекты дулаглутида. Расскажите, пожалуйста, о них подробнее.

– Да, конечно. Начнем с контроля уровня гликемии. Дулаглутид эффективно снижает уровень гликемии, при этом контролирует его длительно – в течение недели при однократном введении. Несмотря на то что дулаглутид – новый препарат, его эффективность достаточно хорошо изучена. В исследованиях за основной критерий эффективности было принято изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при различной длительности терапии, также оценивались доля пациентов, достигших целевых показателей HbA_{1c}, изменение глюкозы плазмы натощак, изменение постпрандиальной гликемии, массы тела и другие показатели. Также на большой выборке пациентов изучалась сравнительная эффективность дулаглутида и других препаратов. Так, сравнительная эффективность дулаглутида была изучена в рамках программы международных рандомизированных двойных слепых либо открытых клинических исследований III фазы с участием российских клинических центров. Программа называлась AWARD (Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes) и включала около 6 тыс. пациентов. Дулаглутид изучался на различных этапах терапии СД типа 2 – от монотерапии и сочетания с пероральными препаратами до комбинированной терапии с прандиальным инсулином (в сочетании с метформином или без него). В исследованиях проводилось сравнение терапии дулаглутидом с плацебо, метформином, ситаглиптином, эксенатидом (применяемым 2 раза в сутки), лираглутидом и инсулином гларгин, а продолжительность этих исследований составляла от 26 до 104 нед терапии.

По основному критерию – уровню HbA_{1c} – дулаглутид в дозировке 1,5 мг показал большую эффективность при сравнении с метформином, ситаглиптином, эксенатидом, а также с инсулином гларгин, в том числе в сочетании с прандиальным инсулином. При сравнении дулаглутида 1,5 мг с лираглутидом в максимальной дозировке 1,8 мг была доказана неменьшая эффективность терапии дулаглутидом при том, что дулаглутид имеет очевидное преимущество в схеме применения (1 раз в неделю vs 1 раз в день). Это подтверждает устойчивое сахароснижающее действие дулаглутида. Дулаглутид по сути превзошел основные на сегодняшний день сахароснижающие препараты, даже инсулин гларгин 100 Ед/мл. Казалось бы, мы назначаем инсулин в тех случаях, когда иная терапия уже не помогает, но, по данным исследований, дулаглутид лучше снижает уровень HbA_{1c}.

Следующий очень полезный эффект аГПП-1 вообще и дулаглутида в частности – снижение массы тела. В исследованиях терапия дулаглутидом в дозировке 1,5 мг приводила к достоверному стойкому снижению массы тела, в том числе в течение самого длительного исследования продолжительностью 104 нед. Данный показатель численно составил порядка 2–3 кг в различных исследованиях и зависел от фоновой терапии. Максимальная статистически достоверная разница по снижению массы тела наблюдалась при сравнении с инсулином гларгин в исследовании AWARD. Снижение массы тела, пусть и на несколько килограммов, очень важно для пациентов с СД. Напомню, что на препаратах из других групп пациенты без модификации образа жизни продолжают постепенно набирать массу тела. За счет чего происходит снижение?

Представители группы аГПП-1 восстанавливают нормальное соотношение инкретинов, одновременно подавляя центр насыщения. Это приводит к некоторому снижению аппетита. Также несколько тормозится моторика желудочно-кишечного тракта и замедляется опорожнение желудка, что препятствует перееданию.

аГПП-1 свойственно некоторое урежение АД – наблюдается снижение, пусть и незначительное, систолического давления.

Таким образом, с помощью аГПП-1 мы воздействуем на три составляющие неблагополучия пациента с СД типа 2 – контролируем гипергликемию, снижаем избыточную массу тела и в некоторой степени осуществляем контроль АД.

Кроме того, у аГПП-1 предполагаются и другие полезные для наших пациентов эффекты. В частности, эксперименты на животных показали, что аГПП-1 способствуют сохранению пула β -клеток в поджелудочной железе. Это чрезвычайно важно, поскольку в перспективе при подтверждении данного эффекта у людей это позволит полностью пересмотреть парадигму естественного течения СД. Есть данные о том, что при применении аГПП-1 корректируется липидный профиль: несколько увеличивается уровень липопротеидов высокой плотности и снижается уровень липопротеидов низкой плотности.

– Каковы параметры безопасности дулаглутида?

– Безопасность дулаглутида также исследовалась наравне с эффективностью. Основная опасность сахароснижающих препаратов – возможность развития гипогликемии. В сравнительных исследованиях применение дулаглутида 1,5 мг было сравнимо по распространенности и частоте гипогликемий с терапией метформином, ситаглиптином, лираглутидом и было более безопасным по критерию распространенности и частоты гипогликемий при сравнении с базальным инсулином в составе различных схем терапии. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях, представляли собой явления со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В большинстве случаев эти явления были легкой или средней степени тяжести и носили временный характер. В целом можно сказать, что дулаглутид (1,5 мг/нед) при превосходстве в отношении контроля HbA_{1c} , снижении массы тела у пациентов показал сопоставимый или меньший риск гипогликемических реакций. В случае с дулаглутидом можно сказать, что доказана высокая веро-

ятность достижения цели терапии при отсутствии опасности неблагоприятных исходов и удобстве применения 1 раз в неделю.

– Каковы показания к применению дулаглутида?

– Согласно инструкции, показаниями к применению этого препарата являются СД типа 2 у взрослых с целью улучшения гликемического контроля в виде монотерапии либо комбинированной терапии в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин, если данные препараты вместе с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают необходимого гликемического контроля. В клинической практике все-таки дулаглутид в большинстве случаев не будет применяться в качестве монотерапии, вернее, препарат может применяться в таком качестве, к этому нет противопоказаний, но алгоритм действий, изложенный во всех наших руководствах, предполагает, что мы начинаем терапию, как правило, с метформином. Только в случаях непереносимости метформином или если к нему есть противопоказания, мы можем в качестве альтернативы начать с монотерапии другим препаратом, например с дулаглутидом. Но это редкость, обычно речь идет о добавлении дулаглутида в рамках 2 или 3-й линии терапии, когда уже применяется метформин.

– Почему за метформином остается 1-я линия терапии? В чем причина? В удобной форме? Низкой стоимости? Претендует ли дулаглутид на место метформином в схемах лечения?

– Конечно, дело не в дешевизне. Препараты сульфонилмочевины дешевы, тем не менее они стремительно сдают свои позиции, уходят на последние места в терапии во всех рекомендациях по терапии СД. Все связано с удивительным механизмом действия метформином: он устраняет инсулинорезистентность – ключевой момент в механизме развития СД. Метформин не стимулирует продукцию инсулина, как это делает сульфонилмочевина, а восстанавливает чувствительность к собственному инсулину. Также метформину свойственно благоприятное влияние на печень, он блокирует глюконеогенез. В ночные часы у больных СД, не получающих адекватную терапию, глюкоза выбрасывается из печени в кровоток. Подавить ночной выброс глюкозы может только 2 препарата – метформин и инсулин. На старте терапии, в соответствии с принятыми рекомендациями, назначается метформин, и он очень хорошо справляется с описанной про-

блемой. Несмотря на то, что этот препарат применяется уже 60 лет, у него продолжают находить все новые свойства. Среди недавно открытых полезных его эффектов – способность к стимуляции выработки эндогенного ГПП, таким образом, метформин выступает синергистом с аГПП-1. Крайне заинтересовал нас и другой недавно открытый и уже доказанный в рандомизированных испытаниях противоопухолевый эффект. Именно поэтому метформин по-прежнему стоит в 1-й линии терапии СД. Противопоказаний для его применения немного: резкое снижение клубочковой фильтрации (ниже 45 мл/мин/1,73 м² в нашей стране и ниже 30 мл/мин/1,73 м² в США и Европе), нестабильная прогрессирующая сердечная недостаточность III–IV класса, выраженная анемия. Весь комплекс свойств метформином объясняет то, что именно на метформин «накладываются» другие препараты, в частности новый для России препарат дулаглутид. Метформин и дулаглутид действуют по-разному, но при этом их действие взаимодополняющее. Это очень успешная комбинация. Интересно, что, как и метформин, аГПП-1 при раннем применении, еще на стадии нарушенной толерантности к глюкозе, могут предупреждать развитие диабета. Исследование SCALE, включавшее в том числе больных предиабетом, подтвердило такой профилактический эффект у лираглутида, и он был связан с сохранением пула β -клеток. Пока мы не можем рекомендовать аГПП-1 на стадии предиабета с профилактической целью, поскольку данных не так много и инструкция к препарату не содержит такого показания. Но, возможно, в будущем после проведения всех необходимых клинических исследований с помощью именно этой группы препаратов мы сможем предотвращать развитие диабета, а не только влиять на его симптомы. Тогда аГПП-1 могут начать конкурировать за место на старте терапии с метформином.

– Марина Владимировна, каким Вы видите портрет пациента, которому показан дулаглутид?

– Это пациент с недостаточным контролем диабета на фоне терапии метформином, возможно, попробовавший, но без особого успеха препараты 2-й линии, например, глифлозины либо ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Дулаглутид – препарат, который снижает массу тела, поэтому его можно назначить пациенту с признаками метаболического синдрома, висцерального ожирения, дислипидемией. И вот такому пациенту хочется помочь, дать ему препарат, который помимо того, что будет хорошо контролировать са-

хар крови, еще будет снижать его массу тела, стабилизировать артериальное давление и липидный спектр крови. Дулаглутид в определенной степени выступает конкурентом другой относительно новой группы препаратов – ингибиторам почечной реабсорбции глюкозы (глифлозинам). Глифлозины выводят глюкозу с мочой, тем самым снижая ее уровень в крови, снижают массу тела, причем на те же приблизительно 3 кг за 1–2 года. У глифлозинов есть свои преимущества и свои недостатки: преимущества – доказанный кардиопротективный и нефропротективный эффекты у больных СД типа 2 с наличием сердечно-сосудистых заболеваний; недостатки – обострение мочевой инфекции (чаще у женщин) и персистирующего кандидозного вульвовагинита, сопровождающегося зудом, снижающим их качество жизни. По счастью, это не так часто случается, где-то у 5–6% пациенток, принимающих глифлозины. Кроме того, глифлозины, как и метформин, не показаны для применения у пациентов с уровнем клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м². Агонисты рецепторов ГПП-1 в целом и дулаглутид в том числе могут быть назначены в такой ситуации (противопоказанием для дулаглутида служит клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин/1,73 м²).

Можно отметить, что избыточная масса тела – необязательное условие для назначения дулаглутида, мы можем

назначить его пациенту и с нормальной массой тела, получавшему метформин с целью улучшения гликемического контроля. Дулаглутид – физиологический препарат, он действует на причины возникновения диабета, при этом характеризуется высоким уровнем безопасности. Соответственно, у части пациентов мы его можем назначать, не ожидая ухудшения в течении диабета, в сочетании с метформином на начальной стадии заболевания.

– Какова тактика назначения дулаглутида?

– Препарат выпускается в виде предзаполненных шприц-ручек с дозировками 0,75 и 1,5 мг. Доза 0,75 мг/нед может быть назначена пациентам старше 75 лет в качестве стартовой. Доза 1,5 мг/нед назначается в составе комбинированной терапии, но может быть применена и на старте терапии, поскольку дулаглутид относится к хорошо переносимым препаратам и не нуждается в постепенном повышении дозировки.

– Марина Владимировна, на Ваш взгляд, заменяют ли все более совершенные препараты здоровый образ жизни?

– Нам, врачам, очень бы этого хотелось, но это не так. Модификация образа жизни – необходимое условие для профилактики развития диабета и является неотъемлемой частью лече-

ния. Даже максимальная приверженность лекарственному лечению не может заменить здоровый образ жизни. К сожалению, многие пациенты предпочитают ответственность за свое здоровье возлагать на врача и лекарства, при этом игнорируя то, что они в состоянии изменить сами. Я бы сказала, что метаболическое здоровье на 40% зависит от образа жизни пациента, примерно на 30% – от наследственных факторов, 20% – от экологии окружающей среды. И только на 10% определяется качеством системы здравоохранения. Таким образом, очень многое зависит от нас самих, от нашего образа жизни, движения, ограничения калорийности питания. От этого зависит успешность профилактики и лечения многих заболеваний. Три мощные неинфекционные эпидемии – диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – связаны с образом жизни. И система здравоохранения должна помогать, когда патологический процесс уже запущен. Поэтому пациент должен делить меру ответственности за свое здоровье с врачом. При такой болезни, как СД, соотношение ответственности пациента и врача выглядит как 50/50. Соответственно, задачей врача является не только назначение лекарств, но и просвещение.

– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.