

# Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа

© Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Е.А. Каратаева<sup>2</sup>, Е.А. Юдович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ООО «Лилли Фарма», Москва

Агонисты рецепторов (АР) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) представляют собой класс сахароснижающих препаратов, разрабатываемых в течение последних 15 лет. ГПП-1 – это пептид, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, который вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. При сахарном диабете 2 типа (СД2) отмечается снижение «инкретинового эффекта» за счет недостаточности секреции ГПП-1 или ответа на него, что может быть компенсировано применением АР ГПП-1. Эти препараты также оказывают другие эффекты, типичные для ГПП-1, которые включают глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка, снижение потребления пищи, улучшение функции левого желудочка и снижение артериального давления. АР ГПП-1 короткого действия вводят 1 р/сут (ликсисенатид) или 2 р/сут (эксенатид); АР ГПП-1 длительного действия вводят 1 р/сут (лираглутид) или 1 р/нед (эксенатид с медленным высвобождением, дулаглутид, албиглутид). Все АР ГПП-1 значимо снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с СД2 и недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). По сравнению с другими сахароснижающими препаратами АР ГПП-1 обеспечивают лучший гликемический контроль, обладая дополнительным преимуществом в виде снижения массы тела. В рамках данного класса АР ГПП-1 длительного действия более эффективны, чем АР ГПП-1 короткого действия, характеризуясь сходным или более низким риском гипогликемии и более низкой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Результаты прямых сравнительных исследований и данные обзорного метаанализа показывают, что лираглутид, вводимый 1 р/сут, является АР ГПП-1, наиболее эффективно снижающим уровень HbA<sub>1c</sub>. Дулаглутид – это единственный АР ГПП-1, вводимый 1 р/нед, который продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с лираглутидом. Использование в клинической практике АР ГПП-1, вводимых 1 р/нед, предлагает пациентам дополнительные преимущества в виде меньшего количества инъекций и простых в использовании предзаполненных шприц-ручек. Несмотря на относительно недавнюю разработку АР ГПП-1, международные руководства по терапии сахарного диабета признают преимущества этого класса препаратов и рекомендуют их в качестве варианта лечения пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; глюкагоноподобный пептид-1; рецептор(ы) глюкагоноподобного пептида-1; гипогликемические препараты; инкретины

## Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes

Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Evgeniya A. Karataeva<sup>2</sup>, Ekaterina A. Yudovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lilly Pharma Ltd, Moscow, Russia

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (GLP-1RAs) are a class of antidiabetic drugs developed over the past 15 years. GLP-1, a gastrointestinal peptide hormone that contributes to the postprandial “incretin effect”, stimulates glucose-dependent insulin secretion. The incretin effect is greatly diminished in type 2 diabetes, but can be restored by GLP-1RAs. These drugs also exert other GLP-1 effects, including reducing glucagon secretion, delaying gastric emptying, reducing food intake, improving cardiac ventricular function, and lowering blood pressure. Short-acting GLP-1RAs are administered once daily (lixisenatide) or twice daily (exenatide); long-acting GLP-1RAs are administered once daily (liraglutide) or once weekly (slow-release exenatide, dulaglutide, albiglutide). All GLP-1RAs significantly reduce glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in patients with type 2 diabetes whose glycemic control is inadequate with oral antidiabetic drugs. Compared with other antidiabetic medications, GLP-1RAs provide better glycemic control with the additional benefit of weight loss. Within this class, long-acting GLP-1RAs are more efficacious than short-acting GLP-1RAs, with similar or lower risk of hypoglycemia and lower incidence of gastrointestinal adverse effects. Head-to-head trials and a network meta-analysis suggest that once daily liraglutide is the most effective GLP-1RA in reducing HbA<sub>1c</sub>. Dulaglutide is the only once-weekly GLP-1RA demonstrated to be noninferior to liraglutide. The once-weekly GLP-1RAs offer additional advantages to patients, including fewer injections and easy-to-use,

single-dose pen devices. Despite the relatively recent development of GLP-1RAs, international diabetes guidelines recognize the benefits of this class of drugs and recommend them as a treatment option for patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; glucagon-like peptide-1; glucagon-like peptide-1 receptor; hypoglycemic agents; incretins

**П**рогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития сахарного диабета 2 типа (СД2), привел к появлению новых классов сахароснижающих препаратов. Одним из таких классов являются агонисты рецепторов (АР) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Использование АР ГПП-1 рекомендовано действующими национальными и международными руководствами по терапии сахарного диабета [1–3]. Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [4], использование АР ГПП-1 рассматривается в качестве варианта медикаментозного лечения СД2 как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); например, метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, при ненадлежащем гликемическом контроле на фоне монотерапии или комбинированной терапии. АР ГПП-1 короткого действия вводят 1 р/сут

(ликсисенатид) или 2 р/сут (эксенатид); АР ГПП-1 длительного действия вводят 1 р/сут (лираглутид) или 1 р/нед (эксенатид с медленным высвобождением, дулаглутид, албиглутид).

Настоящий обзор посвящен описанию физиологии и механизмов действия ГПП-1, разработке АР ГПП-1 для лечения СД2, а также сравнению характерных для различных АР ГПП-1 показателей эффективности, безопасности и анализу предпочтений пациентов. При обобщении эффективности и безопасности АР ГПП-1 мы решили сосредоточиться на их использовании в качестве средств дополнительной терапии у пациентов с ненадлежащим гликемическим контролем на фоне приема ПССП, поскольку эта ситуация является основным показанием к применению данного инновационного класса препаратов. В тоже время, было показано, что АР ГПП-1 эффективны в качестве средств монотерапии и дополнения к инсулинотерапии [1–3].

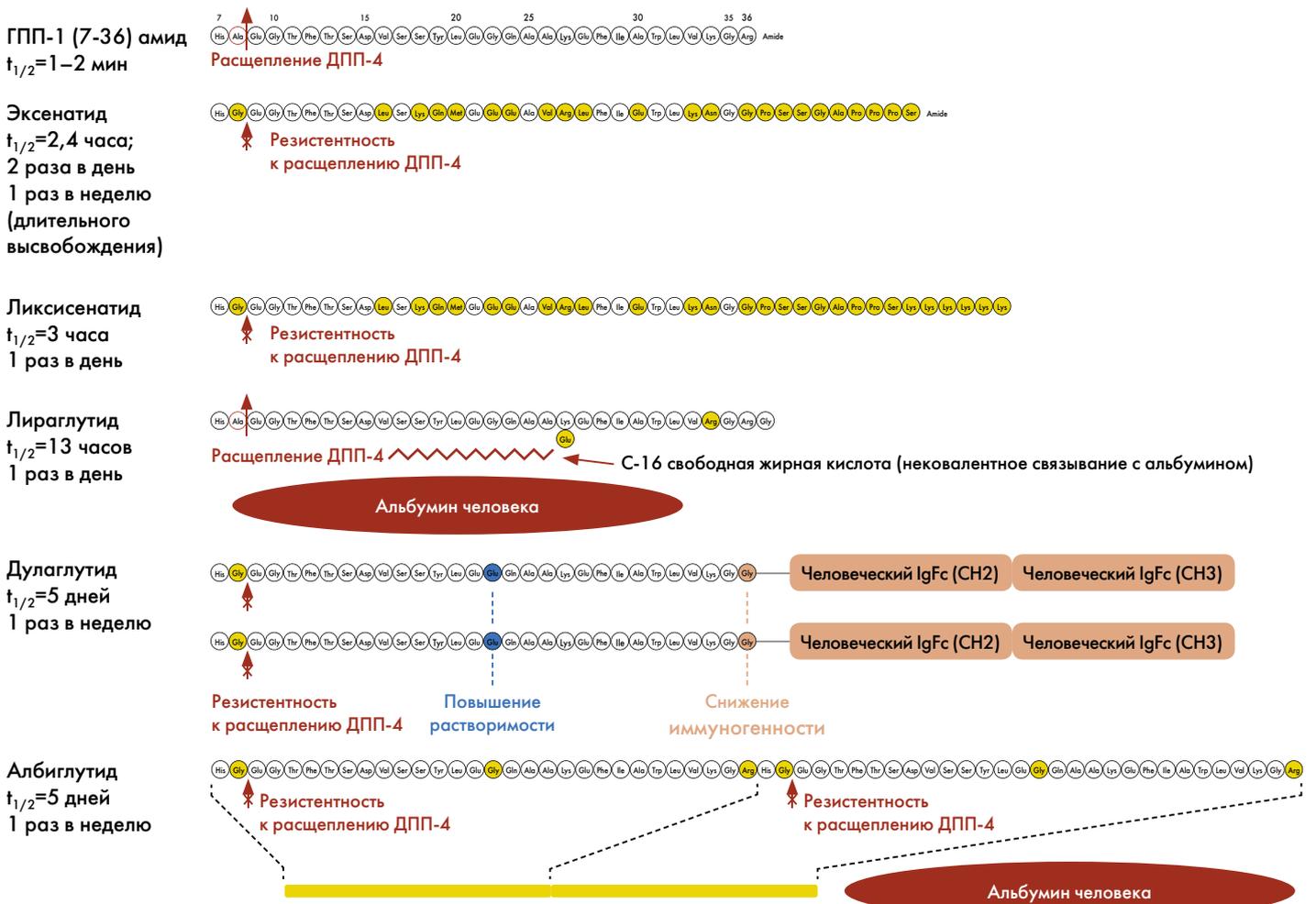


Рис. 1. Структура глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) и агонистов рецепторов ГПП-1. Сокращения: ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4.

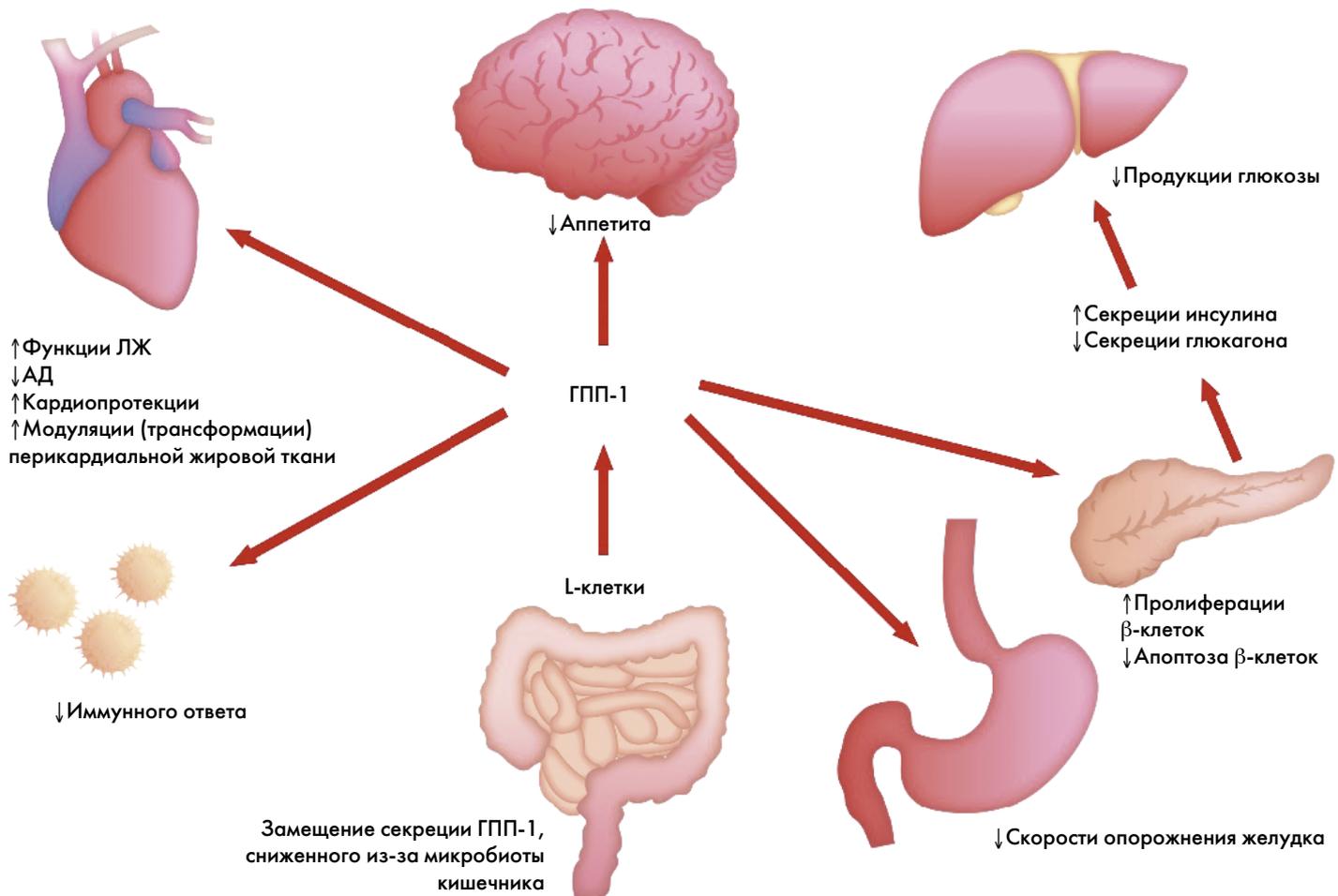


Рис. 2. Физиологические эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

## Физиология глюкагоноподобного пептида-1

### Инкретиновый эффект

Секреция инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы является более выраженной, чем в ответ на внутривенное введение эквивалентного количества глюкозы [5]. Этот феномен показывает, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) определенным образом передает информацию о приеме пищи поджелудочной железе, что способствует секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме. Позднее было показано, что данный эффект опосредуется гормонами, секретлируемыми в ЖКТ, в частности ГПП-1 и глюкозозависимым инсулилотропным пептидом (ГИП), этот эффект был назван «инкретиновым эффектом» [6]. Приблизительно 50% нормального инсулинового ответа на пероральный прием глюкозы объясняется именно инкретиновым эффектом [6]. Важно отметить, что инкретиновый эффект заметно снижен у пациентов с СД2 [7].

Хотя механизмы снижения инкретинового эффекта при сахарном диабете не совсем понятны, скорее всего, это не обусловлено уменьшением секреции ГИП или ГПП-1 [7], хотя существуют предварительные свидетельства того, что нарушение микробиоты кишечника при сахарном диабете способно уменьшать секрецию ГПП-1 [8]. Важно отметить, что ГПП-1 (но не ГИП) оста-

ется по меньшей мере частично эффективным у пациентов с СД2 [7]. Как следствие, было доказано, что ГПП-1 имеет потенциальную терапевтическую ценность при СД2.

### Структура, секреция и метаболизм ГПП-1

ГПП-1 секретируется L-клетками эпителия дистальных отделов кишечника в ответ на прием пищи, особенно глюкозы, других углеводов и жиров [6]. Секреция ГПП-1 также модулируется гормонами, включая ГИП, и блуждающим нервом, который, как считается, опосредует влияние ГИП в организме человека [6]. ГПП-1 представляет собой пептид, состоящий из 30 или 31 аминокислоты, образующийся из полипептидного предшественника, из которого также образуются глюкагон, ГПП-2 и некоторые другие биологически активные пептиды (рис. 1). Хотя предшественник экспрессируется в нескольких тканях, включая L-клетки, альфа-клетки поджелудочной железы и нейроны ствола мозга и гипоталамуса, то какие активные пептиды продуцируются из него, зависит от тканеспецифической экспрессии различных протеолитических ферментов [6, 9]. В L-клетках ГПП-1 главным образом преобразуется до амидированного с C-конца пептида – ГПП-1 (7-36) NH<sub>2</sub> [6, 9] (см. рис. 1). Эти формы ГПП-1 одинаково эффективно стимулируют секрецию инсулина [6], хотя амидированная форма может быть немного более устойчива к C-концевой деградации [9].

Как и в случае многих пептидных гормонов, период полувыведения ГПП-1 из кровотока очень короткий (1–2 минуты) [6, 9] (см. рис. 1). Основным этапом деградации ГПП-1 является удаление двух N-концевых аминокислот под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (см. рис. 1). Образующий после воздействия ДПП-4 ГПП-1(9–36) NH<sub>2</sub> связывается с рецепторами ГПП-1 с аффинностью, которая составляет лишь 1% от аффинности интактного ГПП-1 [6]; таким образом, воздействие фермента ДПП-4 эффективно инактивирует ГПП-1. Как и АР ГПП-1, препараты группы ингибиторов ДПП-4, такие как ситаглиптин, в последние годы успешно разрабатывались в качестве потенциальных сахароснижающих препаратов для терапии СД2.

### Эффекты ГПП-1

Эффекты ГПП-1 опосредованы трансмембранными рецепторами ГПП-1, связанными с G-белком [9]. Активация рецептора ГПП-1 стимулирует внутриклеточный сигнальный каскад аденилатциклаза-циклической АМФ-киназы А, в результате чего реализуется большинство эффектов ГПП-1 [9]. Тем не менее в функционировании ГПП-1 и его рецепторов также участвуют другие внутриклеточные сигнальные пути [9].

Основным эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы (рис. 2). Важно отметить, что стимуляция секреции инсулина под действием ГПП-1 строго зависит от уровня глюкозы крови, и при отсутствии повышения уровня глюкозы в плазме пептид оказывает минимальный эффект [9]. Повышение уровня глюкозы в плазме увеличивает поглощение глюкозы бета-клетками, что приводит к закрытию калиевых каналов, деполяризации бета-клетки и открытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Последующий приток кальция в бета-клетку вызывает секрецию инсулина. При активации под действием ГПП-1 протеинкиназа А дополнительно ингибирует калиевые каналы, продлевая деполяризацию клетки и увеличивая секрецию инсулина. Как уже упоминалось, стимулирующее влияние ГПП-1 на секрецию инсулина остается практически интактным при СД2.

ГПП-1 также способствует транскрипции и синтезу инсулина в бета-клетках, которые опосредуются протеинкиназой А и другими сигнальными путями [6]. Это действие ГПП-1 увеличивает количество инсулина, доступного для стимулируемой глюкозой секреции даже в отсутствие ГПП-1. Доклинические данные свидетельствуют о том, что ГПП-1 также может увеличивать массу бета-клеток, стимулируя регенерацию и пролиферацию, а также ингибируя апоптоз [10]. Хотя этот эффект еще не подтвержден в исследованиях с участием людей, в случае его наличия использование АР ГПП-1 может способствовать замедлению потери массы бета-клеток, что является важным аспектом терапии с учетом прогрессирующего течения СД2 [10].

ГПП-1 также действует на альфа-клетки поджелудочной железы, ингибируя секрецию глюкагона. Глюкагон поддерживает или повышает уровень глюкозы в плазме посредством ряда механизмов, реализуемых главным об-

разом в печени и включающих усиление распада гликогена и увеличение синтеза глюкозы из аминокислот [11]. Секреция глюкагона регулируется непосредственно уровнем глюкозы в плазме крови и косвенно уровнем инсулина [11]. При сахарном диабете недостаточная секреция инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к недостаточному подавлению секреции глюкагона [11]. ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона натощак и после приема пищи, что приводит к снижению концентраций глюкозы в крови натощак [5]. В отличие от ГПП-1, ГИП не ингибирует (а в некоторых случаях может усиливать) секрецию глюкагона [7].

ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка, что способствует уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии [5, 9, 12]. Угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и замедление скорости опорожнения желудка, вероятно, опосредовано блуждающим нервом [12]. ГПП-1 также усиливает чувство насыщения и уменьшает потребление пищи, что может быть отчасти связано с задержкой опорожнения желудка, обеспечивая пролонгированную стимуляцию механических (растяжение) и распознающих питательные вещества рецепторов насыщения в желудочно-кишечном тракте [13]. Однако влияние ГПП-1 на потребление пищи также отмечается у здоровых добровольцев, которые не принимали пищу недавно [13]. Уменьшение потребления пищи может быть опосредовано прямым воздействием ГПП-1 на сенсорные нейроны, расположенные в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, или на печеночно-воротный кровоток, хотя точные механизмы не установлены [13]. Также возможно прямое воздействие на центральную нервную систему [9, 13]. Рецепторы ГПП-1 присутствуют в центрах гипоталамуса, которые регулируют потребление пищи, инфузия ГПП-1 в желудочки мозга крыс уменьшает потребление пищи. Гематоэнцефалический барьер в этих центрах может быть достаточно проницаем, чтобы позволить циркулирующему периферически секретированному ГПП-1 поступать к этим нейронам. ГПП-1 также синтезируется в стволе головного мозга, хотя потенциальная роль центрально продуцируемого ГПП-1 в регуляции аппетита и чувства насыщения окончательно неясна.

ГПП-1 может оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Доклинические и клинические исследования показывают, что ГПП-1 может оказывать широкий спектр эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, включая повышение частоты сердечных сокращений, улучшение функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии, а также возможные кардиопротективные эффекты [14]. Часть этих положительных эффектов может быть опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой этот жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез [15]. Кроме того, последние клинические исследования показывают, что АР ГПП-1 снижают риск развития сердечно-сосудистых событий [16–18].

Таблица 1

Преимущества и недостатки АР ГПП-1 при использовании у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии на фоне терапии ПССП

	Преимущества	Недостатки
АР ГПП-1 в сравнении с ПССП <sup>а</sup>	Лучший контроль гликемии Снижение массы тела Сравнимая безопасность и переносимость Потенциальные преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы	Требуется инъекционное введение Преходящие тошнота, рвота
АР ГПП-1 в сравнении с инсулином	Сравнимый (препараты короткого действия) или лучший (препараты длительного действия) гликемический контроль Более выраженный эффект в отношении контроля постпрандиальной гликемии Более низкий риск гипогликемии Снижение, а не повышение массы тела Меньшая частота инъекций (препараты длительного действия) Потенциальные преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы	Менее выраженный эффект в отношении контроля гликемии натощак Преходящие тошнота, рвота
АР ГПП-1 длительного действия в сравнении с АР ГПП-1 короткого действия	Сравнимый или лучший гликемический контроль Более выраженный эффект в отношении контроля гликемии натощак Сравнимое или большее снижение массы тела Сравнимый или более низкий риск гипогликемии Более низкая частота тошноты, рвоты Меньшая частота инъекции Большая приверженность лечению	Менее выраженный эффект в отношении контроля постпрандиальной гликемии

Примечания: <sup>а</sup>Включают производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Сокращения: АР ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

Наконец, ГПП-1 может ослаблять воспаление и иммунные реакции, дисрегуляторная роль которых при СД2 получает все более широкое признание [8, 9, 14]. Доклинические и клинические исследования начальных фаз показывают, что ГПП-1 и АР ГПП-1 оказывают противовоспалительное действие, воздействуя либо непосредственно на иммунные клетки, либо косвенно – через влияние на обмен веществ и снижение массы тела [8, 9, 14].

### Клинические преимущества АР ГПП-1 в сравнении с другими противодиабетическими препаратами

В целом АР ГПП-1 при добавлении их к терапии ПССП (как правило, к метформину в комбинации с ПССП или без) обеспечивают лучший гликемический контроль, чем интенсификация сахароснижающей терапии с использованием производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4 (табл. 1). Терапия АР ГПП-1 также обладает преимуществом в виде большего снижения массы тела, чем в случае ПССП. Снижение массы тела, скорее всего, связано с задержкой скорости опорожнения желудка и уменьшением потребления пищи под влиянием АР ГПП-1, как описано выше. Применение АР ГПП-1, как правило, хорошо переносится, хотя часто бывает сопряжено с тошнотой и другими побочными эффектами со стороны ЖКТ. Данные побочные эффекты, как правило, являются легкими и преходящими и обусловлены прямым и косвенным действием АР ГПП-1 на ЖКТ.

Эффективность АР ГПП-1 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами была подтверждена в рамках системного метаанализа, который показал, что АР ГПП-1 (при добавлении к терапии метформином) обеспечивают более эффективный контроль гли-

кированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>; среднее изменение от исходного уровня в сравнении с плацебо [95% доверительный интервал (ДИ)]: -1,02% [-1,17%, -0,86%]), чем производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и ингибиторы ДПП-4 (среднее изменение от исходного уровня в диапазоне от -0,66% до -0,82%) [19]. Гликемический контроль при применении АР ГПП-1 был сопоставим с контролем гликемии на терапии базальным инсулином или готовыми смесями инсулина [19]. Снижение массы тела при применении АР ГПП-1 также было значимо большим (среднее [95% ДИ] по сравнению с исходным уровнем: -1,66 кг [-2,26 кг, -1,09 кг]), чем при применении любых других классов сахароснижающих препаратов, за исключением ингибиторов альфа-глюкозидазы; применение большинства других классов препаратов сопровождалось повышением массы тела [19]. Если говорить о безопасности, то АР ГПП-1 не повышают риск гипогликемии в сравнении с плацебо (отношение шансов (odds ratio) [95% ДИ]: 0,92 [0,42, 2,07]), риск гипогликемии при применении АР ГПП-1 был значимо ниже, чем при применении производных сульфонилмочевины, глинидов, базального инсулина и готовых смесей инсулина [19].

На сегодняшний день отсутствуют данные прямых сравнительных исследований АР ГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), еще одного нового класса сахароснижающих препаратов. Результаты метаанализа демонстрируют, что 12–24-недельная терапия ингибиторами НГЛТ-2 в комбинации с метформином приводила к изменению среднего (95% ДИ) уровня HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня на -0,47% (-0,66%, -0,27%) и массы тела на -2,28 кг (-2,67 кг, -1,88 кг) в сравнении с плацебо [20]. Хотя эти результаты нельзя непосредственно сравнивать с результатами метаанализов по изучению АР ГПП-1, они в целом по-

зволяют предполагать, что АР ГПП-1 эффективнее контролируют гликемию, чем ингибиторы НГЛТ-2, но при менее выраженном снижении массы тела. Эта мысль дополнительно подкрепляется результатами недавно проведенного системного метаанализа, в ходе которого был сделан вывод, что лираглутид (особенно в дозе 1,8 мг/сут) приводит к значимо большему снижению уровня  $HbA_{1c}$  и глюкозы плазмы натощак, чем ингибиторы НГЛТ-2, при аналогичном снижении массы тела [21].

Учитывая, что и АР ГПП-1, и ингибиторы ДПП4 являются препаратами с инкретиновым механизмом действия, полезно сравнить эффективность и безопасность этих двух классов препаратов. В двух последних метаанализах АР ГПП-1 были значимо более эффективны, чем ингибиторы ДПП4 в снижении уровня  $HbA_{1c}$  и влиянии на динамику массы тела при использовании в комбинации с метформином или другими ПССП [22, 23]. Однако частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ при применении АР ГПП-1 была выше, чем при применении ингибиторов ДПП4 [22, 23]. Хотя и АР ГПП-1, и ингибиторы ДПП4 модулируют одни и те же физиологические пути, АР ГПП-1 обладают большей эффективностью, скорее всего, потому что ингибиторы ДПП4 повышают концентрацию ГПП-1 только в 2–3 раза [24]. Кроме того, действие ингибиторов ДПП4 зависит от эндогенной секреции ГПП-1, которая имеет место главным образом после еды, тогда как АР ГПП-1 сохраняют относительно высокие концентрации в плазме в течение дня, что обуславливает более выраженный эффект в отношении контроля уровня глюкозы плазмы натощак [24].

Несмотря на некоторые опасения относительно потенциального повышения риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы и рака щитовидной железы при использовании АР ГПП-1, несколько последних метаанализов [22, 25] и крупных когортных исследований [26, 27] пришли к выводу, что АР ГПП-1 не ассоциированы с повышенным риском данных осложнений. АР ГПП-1 также не ассоциированы с каким-либо повышением смертности или частоты тяжелых сердечно-сосудистых явлений [28]. Действительно, последние данные свидетельствуют о том, что АР ГПП-1 могут снижать частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [16–18].

## Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Учитывая физиологические эффекты ГПП-1, использование его в качестве сахароснижающего препарата представляется перспективным. Однако его клинический потенциал ограничивается быстрым разрушением ферментом ДПП-4. Было показано, что природный 39-аминокислотный амидированный пептид, называемый эксендином-4 (присутствует в яде арizonского ядозуба), связывается с рецептором ГПП-1 и активирует его *in vitro* [29]. Эксендин-4 имитировал физиоло-

гические эффекты ГПП-1, включая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, подавление секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка и уменьшение потребления пищи [29]. Эксендин-4 на 53% гомологичен нативному ГПП-1 (см. рис. 1) и, что наиболее важно, устойчив к действию ДПП4 вследствие замещения глицина аланином в положении 8 [29]. Таким образом, эксендин-4 был идентифицирован в качестве потенциального АР ГПП-1 с более длительным периодом полувыведения, чем ГПП-1, что непосредственно привело к разработке первого АР ГПП-1 эксенатида.

### АР ГПП-1 короткого действия

Эксенатид является синтетической формой эксендина-4 и был первым АР ГПП-1 (Баета®, «Астра-Зенека» [AstraZeneca], зарегистрирован в России в 2006 г.), успешно разработанным для терапевтического применения при СД2 [30]. Устойчивость эксенатида к действию ДПП4 удлиняет период его полувыведения приблизительно до 2,4 ч при подкожном введении [30]. Учитывая этот средний по продолжительности период полувыведения, эксенатид необходимо вводить 2 р/сут (10 мкг 2 р/сут): перед утренним и вечерним приемами пищи [30]. Многие АР ГПП-1, разработанные впоследствии, имеют более длительный период полувыведения, чем эксенатид 2 р/сут (см. ниже); таким образом, эксенатид считается АР ГПП-1 короткого действия.

Ликсисенатид (Ликсумия®, «Санофи-Авентис», зарегистрирован в России в 2014 г.) также является АР ГПП-1 короткого действия с периодом полувыведения 3 ч, подобно эксенатиду [30]. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, ликсисенатид (20 мкг) вводится только 1 р/сут, до еды [30]. Ликсисенатид представляет собой 44-аминокислотный аналог эксендина-4 с нитью лизиновых остатков на С-конце (см. рис. 1).

### АР ГПП-1 длительного действия

Необходимость в двукратном введении эксенатида способствовала разработке лекарственной формы эксенатида длительного действия (Баета® Лонг, «АстраЗенека», зарегистрирован в Европе в 2011 г., зарегистрирован в России в 2017 г.), в которой пептид инкапсулирован в биологически деградирующие микросферы. Хотя период полувыведения активного пептида, эксенатида, остается неизменным, его постепенное высвобождение из микросфер снижает частоту введения до 1 р/нед (2 мг 1 р/нед) [31]. Однако частота выработки антител к лекарственному средству при введении эксенатида 1 р/нед намного выше, чем при его введении 2 р/сут [32].

Лираглутид (Виктоза®, «Ново Нордиск», зарегистрирован в России в 2010 г.) является аналогом ГПП-1 с длинной боковой цепью жирных кислот, присоединенной к лизину в положении 26, и замещением аргинина лизином в положении 34 (см. рис. 1). Эти модификации приводят к нековалентному связыванию с альбумином, который стабилизирует молекулу, препятствуя деграда-

Таблица 2

Резюме прямых сравнительных открытых рандомизированных исследований 3-й фазы, в которых проводилось сравнение различных АР ГПП-1 в терапии пациентов с СД2, некомпенсированных на терапии ПССП

Исследование	Продолжительность	N	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Изменения уровня значения HbA <sub>1c</sub> LSM (SE), если не указано иное	% достижения целевого уровня HbA <sub>1c</sub>	Изменения массы тела, LSM (SE), если не указано иное	Частота гипогликемии	Частота тошноты
<b>Препараты короткого действия в сравнении с препаратами короткого действия</b>									
GetGoal-X [36]	24 нед	634	Мет	Эксенатид 2 р/сут Ликсисенатид 1 р/сут	-0,96% (0,05) -0,79% (0,05) Не меньшая эффективность	<7%: 49,8% ≤6,5%: 35,4% <7%: 48,5% ≤6,5%: 28,5%	-3,98 кг (0,23) -2,96 кг (0,23)	С клиническими проявлениями: 7,9% С клиническими проявлениями: 2,5%, P<0,05	35,1% 24,5%, P<0,05
<b>Препараты короткого действия в сравнении с препаратами длительного действия</b>									
LEAD-6 [43]	26 нед	464	Мет, СМ или Мет+СМ	Эксенатид 2 р/сут Лираглутид 1 р/сут	-0,79% (0,08) -1,12% (0,08) P<0,0001	<7%: 43% ≤6,5%: 21% <7%: 54%, P=0,0015 ≤6,5%: 35%, P<0,0001	-2,87 кг (0,33) -3,24 кг (0,33), НЗ	Легкая: 34%, 2,600 явления/ участника/год Легкая: 26%, 1,932 явления/ участника/год P=0,0131	28,0% (9% на неделе 26) 25,5% (3% на неделе 26)
DURATION-1 [42]	30 нед	295	Мет, СМ, ТЗД или 2 любых препарата из этих классов	Эксенатид 2 р/сут Эксенатид 1 р/нед	-1,5% (0,1) -1,9% (0,1) P=0,0023	<7%: 61% ≤6,5%: 42% <7%: 77%, P=0,0039 ≤6,5%: 49%	-3,6 кг (0,5) -3,7 кг (0,5), НЗ	Легкая: с СМ, 15,4%; без СМ, 1,1% Легкая: с СМ, 14,5%; без СМ, 0%	34,5% 26,4%
DURATION-5 [41]	24 нед	252	Мет, СМ, ТЗД или любая комбинация	Эксенатид 2 р/сут Эксенатид 1 р/нед	-0,9% (0,1) -1,6% (0,1) P=0,0001	<7%: 30,1% ≤6,5%: 16,3% <7%: 58,1%, P=0,0001 <sup>a</sup> ≤6,5%: 41,1%, P=0,0001 <sup>a</sup>	-1,4 кг (0,4) -2,3 кг (0,4), НЗ (P<0,05 на неделе 20)	Легкая: n=4 (все с СМ) Легкая: n=5 (все с СМ)	35% 14%
AWARD-1 [44]	26 нед	978	Мет+Пио	Эксенатид 2 р/сут Дулаглутид 0,75 мг, 1 р/нед Дулаглутид 1,5 мг, 1 р/нед	-0,99% (0,06) -1,30% (0,06), P<0,001 -1,51% (0,06) P<0,001	<7%: 52% ≤6,5%: 38% <7%: 66%, P<0,001 ≤6,5%: 53%, P<0,001 <7%: 78%, P<0,001 ≤6,5%: 63%, P<0,001	-1,07 кг (0,29) 0,2 кг (0,29), P<0,001 -1,3 кг (0,29), P=0,474	≤3,9 ммоль/л: 15,9%, 1,47 явления/ участника/год ≤3,9 ммоль/л: 10,7%, 1,10 явления/ участника/год НЗ ≤3,9 ммоль/л: 10,4%, 0,45 явления/ участника/год P=0,007	26% 16%, P<0,05 28%; НЗ
<b>Препараты длительного действия в сравнении с препаратами длительного действия</b>									
DURATION-6 [37]	26 нед	911	Мет, СМ, Мет+СМ или Мет+Пио	Лираглутид 1 р/сут Эксенатид 1 р/нед	-1,48% (0,05) -1,28% (0,05), P=0,0018	7%: 60% ≤6,5%: НС <7%: 53%, P=0,0011 ≤6,5%: НС	-3,57 кг (0,18) -2,68 кг (0,18), P=0,0005	Легкая: с СМ, 12%; без СМ, 3% Легкая: с СМ, 15%; без СМ, 4%	21% 9%
HARMONY-7 [38]	32 нед	841	Мет, СМ, Пио или любая комбинация	Лираглутид 1 р/сут Албиглутид 1 р/нед	Среднее (95% ДИ): -0,99% (-1,08, -0,90) -0,78% (-0,87, -0,69), не меньшая эффективность, P=0,0846	<7%: 52% ≤6,5%: 28% <7%: 42%, P=0,0023 ≤6,5%: 20%, P<0,0009	Среднее (SD): -2,2 кг (4,15) -0,6 кг (3,12), P<0,0001	≤3,9 ммоль/л: 13,0% ≤3,9 ммоль/л: 10,4% P=0,25	29,2% 9,9%, P<0,0001

Таблица 2. Окончание

Исследование	Продолжительность	N	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Изменения уровня значения HbA <sub>1c</sub> , LSM (SE), если не указано иное	% достижения целевого уровня HbA <sub>1c</sub>	Изменения массы тела, LSM (SE), если не указано иное	Частота гипогликемии	Частота тошноты
AWARD-6 [39]	26 нед	599	Мет	Лираглутид 1 р/сут Дулаглутид 1,5 мг, 1 р/нед	-1,36% (0,05) -1,42% (0,05) не меньшая эффективность, P<0,0001	<7%: 68% ≤6,5%: 51% <7%: 68% ≤6,5%: 55%	-3,61 кг (0,22) -2,90 кг (0,22), P=0,011	≤3,9 ммоль/л: 6%, 0,52 явления/участника/год ≤3,9 ммоль/л: 9%, 0,34 явления/участника/год	18% 20%, НЗ

Примечания: <sup>a</sup> Скорректированное значение P. Сокращения: 2 р/сут – два раза в сутки; LSM – среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; Мет – метформин; НЗ – не значимо; Пио – пиоглитазон; 1 р/сут – один раз в сутки; 1 р/нед – один раз в неделю; SD – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка; SM – производные сульфонилмочевины; ТЗД – тиазолидиндионы.

ции под действием ДПП-4, и способствует агрегации в гептамеры [7]. Период полувыведения лираглутида составляет 13 ч, что позволяет вводить его 1 р/сут (обычно 1,2 мг) независимо от приема пищи [30].

Дулаглутид (наряду с албиглутидом) был одним из первых разработанных ГПП-1 действительно длительного действия. Дулаглутид (Трулисити<sup>®</sup>, «Эли Лилли энд Компани», зарегистрирован в России в 2016 г.) состоит из двух аналогов ГПП-1, ковалентно связанных посредством линкера с Fc-фрагментом модифицированной тяжелой цепи иммуноглобулина G4 человека, и производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Часть дулаглутида, которая является аналогом ГПП-1, была модифицирована для повышения устойчивости к расщеплению ДПП4, увеличения растворимости и снижения иммуногенности [33]. Действительно, частота выработки антител к дулаглутиду ниже, чем к другим АР ГПП-1 [32]. Связывание активных пептидов с крупным рекомбинантным белком значимо удлинило период полувыведения дулаглутида – примерно до 5 дней [30]. Учитывая это удлинение периода полувыведения, дулаглутид (обычно 1,5 мг) вводят 1 р/нед [30].

Подобно дулаглутиду, албиглутид (Эперзан<sup>®</sup>, «ГлаксоСмитКляйн», зарегистрирован в Европе в 2014 г., еще не зарегистрирован в России) состоит из двух копий аналога ГПП-1, слитого с крупным белком, в данном случае альбумином человека, и производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Период полувыведения (5 дней) и частота введения (1 р/нед, 30 мг) албиглутида очень сходны с данными показателями, характерными для дулаглутида [34].

## Сравнение АР ГПП-1

Несмотря на общий механизм действия препаратов АР ГПП-1 короткого и длительного действия, существуют некоторые заметные различия в их эффективности и безопасности. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) 3-й фазы проводилось прямое сравнение АР ГПП-1 (табл. 2); результаты данных прямых сравнений были недавно проанализированы [32, 35] и кратко излагаются.

### Сравнение АР ГПП-1 короткого действия

В исследовании GetGoal-Хликсисенатид обеспечивал гликемический контроль, который не уступал гликемическому контролю на фоне терапии эксенатидом 2 р/сут (среднее, рассчитанное по методу наименьших квадратов, LSM [стандартная ошибка, SE], изменение уровня HbA<sub>1c</sub> от исходного: -0,79% [0,05%] и -0,96% [0,05%] соответственно) (табл. 2) [36]. Ликсисенатид одинаково эффективно контролировал уровень глюкозы плазмы натощак, как и эксенатид, вводимый 2 р/сут (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -1,22 [0,12] ммоль/л и -1,45 [0,12] ммоль/л соответственно). Снижение массы тела и профиль безопасности были сходными, за исключением значимо более низкой частоты гипогликемии и тошноты при применении ликсисенатида, которая, возможно, была связана с меньшим количеством инъекций в сутки [36].

### Сравнение АР ГПП-1 длительного действия

В нескольких прямых сравнительных исследованиях проводилось сравнение АР ГПП-1, вводимых 1 р/нед, с лираглутидом, вводимым 1 р/сут В исследовании DURATION-6 применение лираглутида сопровождалось лучшим гликемическим контролем, чем применение эксенатида 1 р/нед (LSM [SE] изменение уровня HbA<sub>1c</sub> от исходного: -1,48% [0,05%] и -1,28% [0,05%] соответственно; P=0,0018), но большим снижением массы тела и более высокой частотой тошноты (см. табл. 2) [37]. Лираглутид также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 1 р/нед, снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -2,12 [0,12] ммоль/л и -1,76 [0,11] ммоль/л соответственно; P = 0,02) [37]. Таким образом, эксенатид, вводимый 1 р/нед, не соответствовал критериям не меньшей эффективности в сравнении с лираглутидом [37]. Изменения артериального давления, уровней липидов в сыворотке и других сердечно-сосудистых маркеров были сходны между группами лираглутида и эксенатида, вводимого 1 р/нед; это касается также сообщаемых пациентами показателей удовлетворенности лечением и психического здоровья [37].

В исследовании HARMONY-7 среднее изменение уровня HbA<sub>1c</sub> при использовании албиглутида

1 р/нед (-0,78%) было меньше, чем на терапии лираглутидом (-0,99%): не меньшая эффективность терапии албиглутидом не была продемонстрирована ( $P=0,0846$ ) (табл. 2). Кроме того, процент пациентов, достигших целевых значений  $HbA_{1c}$ , в группе лираглутида был выше, чем в группе албиглутида [38]. Лираглутид снижал уровень глюкозы плазмы натощак в значительно большей степени, чем албиглутид (LSM [95% ДИ] изменение от исходного уровня: -1,68 [-1,91, -1,46] ммоль/л и -1,22 [-1,45, -1,00] ммоль/л соответственно;  $P=0,0048$ ), и был ассоциирован с большим снижением массы тела и большей частотой тошноты [38].

В исследовании AWARD-6 терапия дулаглутидом 1,5 мг была ассоциирована со сходным снижением уровня  $HbA_{1c}$  и сходными показателями частоты гипогликемии и тошноты, но отмечено меньшее снижение массы тела в сравнении с лираглутидом (см. табл. 2) [39]. Исследование достигло своей первичной конечной точки – не меньшая эффективность дулаглутида в сравнении с лираглутидом по показателю изменения уровня  $HbA_{1c}$  от исходного была продемонстрирована (LSM [SE]: -1,42% [0,05%] и -1,38% [0,05%] соответственно, не меньшая эффективность,  $P<0,0001$ ). Кроме того, и дулаглутид, и лираглутид одинаково снижали уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -1,93 [0,12] ммоль/л и -1,90 [0,12] ммоль/л соответственно,  $P=0,83$ ) и постпрандиальную гликемию (-2,56 [0,09] ммоль/л и -2,43 [0,09] ммоль/л соответственно,  $P=0,26$ ). Профили самоконтроля гликемии в семи временных точках к моменту достижения конечной точки исследования были сопоставимы на терапии дулаглутидом и лираглутидом [39]. Частота, тяжесть и вид нежелательных явлений были сходными между группами, за исключением того, что у пациентов в группе лираглутида наблюдалось значимо большее повышение концентрации липазы, чем в группе дулаглутида. Ни в одной из групп лечения не было отмечено случаев подтвержденного панкреатита. Между группами не было значимых различий по влиянию на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, показатели липидограммы или электрокардиограммы. В целом исследование AWARD-6 показало, что дулаглутид обладает не меньшей эффективностью в контроле  $HbA_{1c}$  в сравнении с лираглутидом и сходным профилем безопасности [39].

Описанные выше исследования показывают, что дулаглутид – это единственный АР ГПП-1, вводимый 1 р/нед, который продемонстрировал не меньшую эффективность в отношении гликемического контроля в сравнении с лираглутидом. Хотя прямые сравнительные исследования АР ГПП-1, вводимых 1 р/нед, не проводились, системный метаанализ показал, что контроль  $HbA_{1c}$ , уровня глюкозы плазмы натощак и динамика массы тела при применении дулаглутида в дозе 1,5 мг или эксенатида 1 р/нед были значимо больше, чем при применении албиглутида [40]. Влияние этих АР ГПП-1, вводимых 1 р/нед, на артериальное давление, уровни липидов и гипогликемию были в целом сходными [40].

### Сравнение АР ГПП-1 короткого действия с АР ГПП-1 длительного действия

Наиболее яркие различия внутри группы АР ГПП-1 наблюдаются между агонистами короткого и длительного действия. В 30-недельном исследовании DURATION-1 и 24-недельном исследовании DURATION-5 эксенатид длительного действия, вводимый 1 р/нед, характеризовался большим снижением уровня  $HbA_{1c}$  (среднее [95% ДИ] различие в изменении уровня  $HbA_{1c}$  от исходного: DURATION-1 -0,33% [-0,54%, -0,12%], DURATION-5 -0,7% [-0,9%, -0,4%]), большим процентом пациентов, достигших целевых уровней  $HbA_{1c}$ , большим или сходным снижением массы тела, сходной частотой гипогликемии и более низкой или сравнимой частотой тошноты в сравнении с эксенатидом короткого действия, вводимым 2 р/сут (см. табл. 2) [41, 42]. Эксенатид, вводимый 1 р/нед, также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: DURATION-1 -2,3 [0,2] ммоль/л и -1,4 [0,2] ммоль/л соответственно;  $P<0,0001$ ; DURATION-5 -1,9 [0,3] ммоль/л и -0,7 [0,3] ммоль/л соответственно,  $P=0,0008$ ) [41, 42]. Однако эксенатид, вводимый 2 р/сут, обеспечивал лучший контроль постпрандиальной гликемии (измеряли только в исследовании DURATION-1), чем при введении 1 р/нед (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -6,9 [0,5] ммоль/л и -5,3 [0,5] ммоль/л,  $P=0,0124$ ) [42]. В исследованиях DURATION-1 и DURATION-5 эксенатид, вводимый 1 р/нед, был ассоциирован с большим снижением уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сравнении с эксенатидом, вводимым 2 р/сут; изменения артериального давления не различались между группами.

В исследовании LEAD-6 лираглутид был более эффективен, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, в снижении уровня  $HbA_{1c}$  (LSM [SE]: -1,12% [0,08%] и -0,79% [0,08%] соответственно,  $P<0,0001$ ) и характеризовался большей долей пациентов, достигших целевых уровней  $HbA_{1c}$  (см. табл. 2) [43]. Лираглутид также более эффективно, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, снижал уровень глюкозы плазмы натощак (LSM [SE] изменение от исходного уровня: DURATION-1 -1,61 [0,20] ммоль/л и -0,60 [0,20] ммоль/л соответственно;  $P<0,0001$ ), но менее эффективно влиял на колебания постпрандиальной гликемии после завтрака (расчетное различие между вариантами лечения [95% ДИ]: 1,33 [0,80, 1,86] ммоль/л;  $P<0,0001$ ) и ужина (1,01 [0,44, 1,57] ммоль/л;  $P=0,0005$ ) [43]. Кроме того, лираглутид приводил к большему повышению или меньшему снижению содержания некоторых липидов в сыворотке и характеризовался большей удовлетворенностью лечением, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут. Лираглутид был ассоциирован с более низкой частотой гипогликемии, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, при этом гипогликемия наблюдалась в основном у пациентов, принимавших производные сульфонилмочевины (см. табл. 2). Снижение массы тела в группах лираглутида и эксенатида, вводимого 2 р/сут, было сходным (табл. 2).

В исследовании AWARD-1 применение дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг обеспечивало значимо лучший контроль гликемии, чем применение эксенатида 2 р/сут (см. табл. 2) [44]. При применении дулаглутида в дозе 1,5 мг (доза, зарегистрированная в России для комбинированной терапии) препарат снижал уровень  $HbA_{1c}$  (LSM [SE]) на -1,51% (0,06%) в сравнении с -0,99% (0,06%) при применении эксенатида 2 р/сут ( $P < 0,001$ ). Снижение уровня глюкозы плазмы натощак при применении дулаглутида в дозе 1,5 мг также было более выраженным, чем при применении эксенатида 2 р/сут (LSM [SE] изменение от исходного уровня: -43 [2] мг/дл (2,4 [0,1] ммоль/л) и -24 [2] мг/дл (1,3 [0,1] ммоль/л) соответственно,  $P < 0,001$ ). Дулаглутид в дозе 1,5 мг также был ассоциирован с большим снижением среднего значения всех препрандиальных уровней глюкозы крови в сравнении с плацебо и эксенатидом ( $P < 0,001$  для обоих сравнений) и среднего значения всех постпрандиальных уровней глюкозы в сравнении с эксенатидом ( $P = 0,047$ ). Однако степень снижения колебаний постпрандиальной гликемии при применении эксенатида 2 р/сут была большей ( $P < 0,001$ ), что, скорее всего, связано с тем, что препрандиальные уровни глюкозы в этой группе лечения были выше. Снижение массы тела и частота тошноты в группе дулаглутида 0,75 мг (но не в группе дулаглутида 1,5 мг) были значимо ниже, чем в группе эксенатида, вводимого 2 р/сут. Гипогликемия в группе дулаглутида 1,5 мг отмечалась реже, чем в группе эксенатида, вводимого 2 р/сут. Применение дулаглутида 1,5 мг также приводило к значимо большему снижению уровней триглицеридов (но не уровня холестерина) в плазме в сравнении с эксенатидом, вводимым 2 р/сут. В группе дулаглутида 1,5 мг (но не в группе эксенатида) отмечалось небольшое, но статистически значимое повышение частоты сердечных сокращений (LSM [SE] изменение от исходного уровня: 2,80 [0,52] в минуту и 1,18 [0,52] в минуту соответственно;  $P < 0,05$  при сравнении групп лечения); какие-либо значимые изменения артериального давления отсутствовали в обеих группах лечения.

Несколько систематических обзоров и метаанализов сравнивали АР ГПП-1 короткого и длительного действия. В одном метаанализе АР ГПП-1, вводимые 1 р/нед, были более эффективны, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, в снижении уровня  $HbA_{1c}$  и сопровождались сравнимой динамикой массы тела и частотой гипогликемии [22]. В другом метаанализе АР ГПП-1 (включая лираглутид) были ассоциированы с более низкой частотой тошноты и рвоты, но с более высокой частотой диареи, чем АР ГПП-1 короткого действия [45]. Еще в одном метаанализе было показано, что снижение массы тела по сравнению с инсулинотерапией при применении АР ГПП-1 длительного действия (включая лираглутид) обычно меньше, чем при применении АР ГПП-1 короткого действия [46]. Это может быть обусловлено уменьшением степени замедления скорости опорожнения желудка при применении агонистов длительного действия из-за тахифилаксии рецептора ГПП-1 с длительной активацией [12]. Систематический обзор (с ограниченным метаанализом) пока-

зал, что АР ГПП-1, вводимые 1 р/нед, как правило, более эффективны, чем эксенатид, вводимый 2 р/сут, в снижении уровня  $HbA_{1c}$  и глюкозы плазмы натощак, при сопоставимом влиянии на динамику массы тела [47]. В обзоре также сделан вывод о том, что лираглутид обеспечивает лучший гликемический контроль, чем эксенатид, вводимый 1 р/нед, или албиглутид, но не превосходит дулаглутид [47].

Совокупность данных свидетельствует о том, что АР ГПП-1 длительного действия, вводимые 1 р/нед, обеспечивают лучший гликемический контроль, чем большинство АР ГПП-1 короткого действия. Большее влияние на контроль  $HbA_{1c}$ , вероятно, связано со снижением уровня глюкозы плазмы натощак в результате длительной активации рецепторов ГПП-1. На основании исследований, проведенных на сегодняшний день, можно утверждать, что лираглутид оказался наиболее эффективным из АР ГПП-1 в снижении уровня  $HbA_{1c}$ . Среди АР ГПП-1, вводимых 1 р/нед, только дулаглутид продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с лираглутидом.

### **Приверженность, средства введения и предпочтения пациента**

Как и сами АР ГПП-1, устройства, используемые для их введения, эволюционировали после появления эксенатида, вводимого 2 р/сут (табл. 3). Все АР ГПП-1, вводимые ежедневно (эксенатид 2 р/сут, ликсисенатид, лираглутид), выпускаются в виде предварительно заполненных многодозовых шприц-ручек, которые требуют от пациента использования и утилизации новой иглы для каждой инъекции, а в случае лираглутида – установки подходящей дозы [48–50]. В противоположность этому, все АР ГПП-1, вводимые 1 р/нед, выпускаются в виде однодозовых устройств. Эксенатид, вводимый 1 р/нед, выпускается в виде однодозовой контурной упаковки, содержащей несколько компонентов, которые требуют сборки, или в виде одноразовой шприц-ручки; оба устройства требуют от пациента тщательного перемешивания препарата и прикрепления отдельной иглы перед выполнением инъекции [31]. Албиглутид также выпускается в виде одноразовой шприц-ручки, которая требует перемешивания и прикрепления иглы [34]. Дулаглутид, напротив, выпускается в виде предварительно заполненной, предварительно собранной одноразовой шприц-ручки с предварительно прикрепленной иглой; не требует перемешивания [51]. Применение средств для введения АР ГПП-1 основано на результатах разработки шприц-ручек для введения инсулина, которые продемонстрировали способность помогать в преодолении барьеров терапии, включая снижение страха перед иглами, переносимость, удобство, простоту использования и социальную приемлемость [52].

Хотя АР ГПП-1 обычно обеспечивают лучший контроль гликемии, чем ПССП, инъекционная форма введения может сделать их непривлекательными для некоторых пациентов. Опросы, в которых оценивали предпочтения пациентов при выборе между ингибито-

Таблица 3

Сравнительная характеристика средств введения АР ГПП-1

АР ГПП-1	Характеристики средств введения						
	Предварительно за-полненная шприц-ручка	Однодозо-вое	Многодо-зовое	Предуста-новленная доза	Предва-рительно собранное устройство	Предва-рительно смешанный препарат	Предвари-тельно при-крепленная игла
Баета® (эксенатид 2 р/сут)	✓		✓		✓	✓	
Ликсумия® (ликсисенатид)	✓		✓	✓	✓	✓	
Виктоза® (лираглутид)	✓		✓		✓	✓	
Баета Лонг® (эксенатид 1 р/нед), шприц-ручка	✓	✓		✓	✓		
Баета Лонг® (эксенатид 1 р/нед), контурная упаковка		✓					
Трулисити® (дулаглутид)	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Эперзан® (албиглутид)	✓	✓		✓	✓		

Примечания: 2 р/сут – два раза в сутки; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; 1 р/нед – один раз в неделю.

ром ДПП-4 (ситаглиптином) и АР ГПП-1, вводимыми 1 р/сут (т.е. лираглутидом), выявили противоречивые результаты [53–55]. Эти опросы показывают, что способ применения (пероральный или инъекционный) является основной причиной предпочтения ситаглиптина, тогда как влияние на уровень  $HbA_{1c}$  и массу тела являются главными причинами предпочтения лираглутида [53–55]. Соответственно, пациенты с ожирением, избыточной массой тела или более высокими уровнями  $HbA_{1c}$ , как правило, предпочитают лираглутид, тогда как другие пациенты, особенно пожилые, склонны предпочитать ситаглиптин [53–55]. Насколько нам известно, предпочтения пациентов при выборе между АР ГПП-1, вводимым 1 р/нед, и ингибитором ДПП-4 или другими пероральными препаратами не изучались ни в одном из исследований.

В нескольких исследованиях изучались предпочтения пациентов и простота использования средств для введения АР ГПП-1. В небольшом открытом пилотном исследовании удовлетворенность пациентов при применении ликсисенатида и лираглутида была выше, чем при применении шприц-ручки эксенатида 2 р/сут; шприц-ручка ликсисенатида также была быстрее в использовании и характеризовалась меньшим количеством ошибок при использовании в сравнении со шприц-ручкой эксенатида [56]. В неконтролируемом открытом исследовании шприц-ручки дулаглутида большинство пациентов, ранее не выполнявших инъекции, сообщили, что использование шприц-ручки было «простым» или «очень простым» (99%) и удобным (98,1%), и что они были удовлетворены проведением инъекций (97,1%) [57]. Характеристики шприц-ручки дулаглутида, получившие наивысшие оценки, были связаны с наличием предварительно прикрепленной иглы, автоматическим введением дозы, что устраняло необходимость дополнительных манипуляций с иглой, пациент не вводит себе иглу под кожу, игла скрыта от глаз пациента [57]. В экспериментальном исследовании дискретного выбора, в котором использовались гипотетические препараты, смоделированные по типу дулаглутида и лираглутида, пациенты с СД2

без предшествующего опыта применения инъекционных препаратов отдавали явное предпочтение однодозовым шприц-ручкам перед многодозовыми [58]. Тип средства для введения препарата пациенты оценивали как второй по важности аспект терапии после частоты дозирования.

Введение АР ГПП-1 длительного действия 1 р/нед является очевидным преимуществом в сравнении с их аналогами короткого действия. Как отмечалось выше, пациенты в эксперименте с дискретным выбором оценивали частоту дозирования как наиболее важный аспект АР ГПП-1, отдавая явное предпочтение препаратам с введением 1 р/нед [58]. Менее частое введение также ассоциировано с лучшей приверженностью лечению, что продемонстрировано в исследованиях, в которых приверженность терапии АР ГПП-1 длительного действия была выше, чем приверженность терапии АР ГПП-1 короткого действия [59, 60].

## Выводы

АР ГПП-1 являются новым классом сахароснижающих препаратов, основанных на воспроизведении инкретинового эффекта, который часто снижен при СД2. Помимо основного эффекта – глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина – АР ГПП-1 воздействуют на ряд тканей-мишеней, включающих желудочно-кишечный тракт, головной мозг, сердечно-сосудистую и иммунную системы. Эти эффекты не только приводят к улучшению гликемического контроля, но также улучшают сердечно-сосудистые исходы и приводят к снижению массы тела, особенно в сравнении с большинством других сахароснижающих препаратов. АР ГПП-1 длительного действия демонстрируют значимо лучший гликемический контроль при аналогичном или меньшем риске развития гипогликемии и нежелательных эффектов в отношении ЖКТ, чем их аналоги короткого действия. Кроме того, лекарственные формы, вводимые 1 р/нед, предлагают пациентам удобство в виде меньшего количества инъекций и простоту в использовании однодозовых устройств, что обуславливает большую удовлет-

воренность пациентов и их приверженность лечению. Эти преимущества АР ГПП-1 были признаны в международных руководствах по терапии сахарного диабета, которые рекомендуют их в качестве терапевтической опции для пациентов с СД2 и недостаточным гликемическим контролем на фоне ПССП [1-3].

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Написание рукописи осуществлялось при спонсорской поддержке компании «Эли Лилли энд Компани», которая является производителем/лицензиатом дулаглутита.

### Конфликт интересов

Каратаева Е.А. и Юдович Е.А. являются сотрудниками компании ООО «Лилли Фарма», Галстян Г.Р. сотрудничал с компа-

ниями «Лилли Фарма Лтд.», «Ново Нордиск», «АстраЗенека», «МСД» [MSD], «Берингер Ингельхайм» [Boehringer Ingelheim], «Новаartis» [Novartis], «Такеда» [Takeda], «Санофи» и «Сервье» [Servier] в качестве консультанта, члена консультативного совета и/или докладчика.

### Благодарности

Помощь в написании медицинского текста была предоставлена Rebecca Lew, PhD, СМПП и Mark Snape, MB BS, СМПП из «ПроСкрайб – Энвижн Фарма Груп» [ProScribe – Envision Pharma Group] и финансировалась «Эли Лилли энд Компани». Услуги «ПроСкрайб» соответствовали международным рекомендациям по надлежащей публикационной практике (GPP3).

### Участие авторов

Все авторы участвовали в подготовке, критическом пересмотре и утверждении окончательного варианта рукописи.

## Список литературы | References

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):64-74. doi: 10.2337/dc17-S011
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113. doi: 10.4158/EP151126.CS
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (in Russ.)) doi: 10.14341/DM20171S8
5. D'Alessio DA, Vahl TP. Utilizing the GLP-1 signaling system to treat diabetes: sorting through the pharmacologic approaches. *Curr Diab Rep*. 2005;5(5):346-352. doi: 10.1007/s11892-005-0092-2
6. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*. 1999;20(6):876-913. doi: 10.1210/edrv.20.6.0385
7. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):203-216. doi: 10.1111/dom.12591
8. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-186. doi: 10.2337/dc15-1585
9. de Graaf C, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):954-1013. doi: 10.1124/pr.115.011395
10. Buteau J. GLP-1 signaling and the regulation of pancreatic  $\beta$ -cells mass/function. *Avances en Diabetología*. 2015;31(3):3-8. doi: 10.1016/S1134-3230(11)70002-3
11. Cryer PE. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153(3):1039-1048. doi: 10.1210/en.2011-1499
12. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561-1565. doi: 10.2337/db10-0474
13. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006
14. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
15. Aldiss P, Davies G, Woods R, et al. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265-274. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
19. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):810-820. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01606.x
20. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):313-321. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.006
21. Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, et al. Liraglutide versus SGLT-2 inhibitors in people with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):85-99. doi: 10.1007/s13300-016-0217-4
22. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1065-1074. doi: 10.1111/dom.12541
23. Maruthi NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740-751. doi: 10.7326/M15-2650
24. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-1456. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8
25. Guo X, Yang Q, Dong J, et al. Tumour risk with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Clin Drug Investig*. 2016;36(6):433-441. doi: 10.1007/s40261-016-0389-8
26. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1464-1473. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1522
27. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;352:i581. doi: 10.1136/bmj.i581
28. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38-47. doi: 10.1111/dom.12176

29. Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(2):161-193. doi: 10.2174/1573399811309020007
30. State Register of Medicinal Products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed 21 Mar 2017.
31. Bydureon (exenatide extended-release) [summary of product characteristics]: Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB, 2016. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002020/WC500108241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf). Accessed 28 Mar 2017.
32. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):317-332. doi: 10.1111/dom.12596
33. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):776-790. doi: 10.1002/dmrr.2810
34. Eperzan (albiglutide) [summary of product information]: Cork, Ireland: GlaxoSmithKline, 2015. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf). Accessed 4 Jan 2017.
35. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(1):19-28. doi: 10.1177/2042018814559725
36. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945-2951. doi: 10.2337/dc12-2709
37. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-124. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61267-7
38. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289-297. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6
39. Dungan KM, Povedano ST, 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;384(9951):1349-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4
40. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(2):102-113. doi: 10.7326/M15-1432
41. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301-1310. doi: 10.1210/jc.2010-2081
42. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2008;372(9645):1240-1250. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61206-4
43. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39-47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0
44. 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;37(8):2159-2167. doi: 10.2337/dc13-2760
45. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):336-347. doi: 10.1111/dom.12824
46. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):216-227. doi: 10.1111/dom.12804
47. Xue X, Ren Z, Zhang A, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):649-656. doi: 10.1111/ijcp.12847
48. Byetta (exenatide) [prescribing information]: Wilmington, DE, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals, 2015. Available at: [http://www.azpicentral.com/byetta/pi\\_byetta.pdf#page=1](http://www.azpicentral.com/byetta/pi_byetta.pdf#page=1). Accessed 4 Jan 2017.
49. Lyxumia (lixisenatide) [summary of product characteristics]: Paris, France: sanofi-aventis, 2016. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf). Accessed 4 Jan 2017.
50. Victoza (liraglutide) [prescribing information]: Plainsboro, NJ, USA: Novo Nordisk Inc., 2016. Available at: <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
51. Trulicity (dulaglutide) [prescribing information]: Indianapolis, IN, USA: Eli Lilly and Company, 2015. Available at: <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
52. Anderson BJ, Redondo MJ. What can we learn from patient-reported outcomes of insulin pen devices? *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1563-1571. doi: 10.1177/193229681100500633
53. DiBonaventura MD, Wagner J-S, Girman CJ, et al. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable type 2 diabetes medication. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:397-406. doi: 10.2147/PPA.S14477
54. Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. *Diabetes Ther.* 2013;4(1):27-40. doi: 10.1007/s13300-012-0015-6
55. Lüdemann J, Dütting ED, Dworak M. Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week, randomized, multicenter, crossover study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(4):141-148. doi: 10.1177/2042018815595584
56. Stauder U, Enginee D, Elton H, et al. Comparative assessment of lixisenatide, exenatide, and liraglutide pen devices: a pilot user-based study. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):123-131. doi: 10.1177/1932296813511733
57. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):1071-1079. doi: 10.1177/1932296815583059
58. Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1611-1622. doi: 10.2147/PPA.S90842
59. Johnston SS, Nguyen H, Felber E, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Adv Ther.* 2014;31(11):1119-1133. doi: 10.1007/s12325-014-0166-0
60. Qiao Q, Ouwens MJM, Grandy S, et al. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016;9:201-205. doi: 10.2147/DMSO.S99732

## Информация об авторах [Authors Info]

Галстян Гагик Радикович, Д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com  
 Каратаева Евгения Анатольевна, e-mail: karataeva\_evgeniya@lilly.com. Юдович Екатерина Александровна [Ekaterina A. Yudovich, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-9688-5997>; e-mail: yudovitch\_ekaterina@lilly.com

## Цитировать:

Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюконоподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 286-298. doi: 10.14341/DM8804

## To cite this article:

Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes treatment. *Diabetes mellitus.* 2017;20(4):286-298. doi: 10.14341/DM8804