

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа

О.Е. Супрун¹, А.Э. Багрий², Е.С. Михайличенко², М.Е. Кривущева²

¹Дорожная клиническая больница станции Донецк, ²Кафедра внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР

Для корреспонденции: Е.С. Михайличенко, ДНР, Донецк, 83048, ул. Университетская 60/3, klassiki@inbox.ru.

Для цитирования: Супрун О.Е., Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Кривущева М.Е. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Клиническая фармакология и терапия 2022;31(2):63-68 [Suprun O, Bagriy A, Mykhailichenko E, Krivushcheva M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):63-68 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-63-68.

Обзор посвящен основным аспектам использования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и диабетической нефропатией. Рассматриваются механизмы действия агонистов рецепторов ГПП-1, их преимущества (значимый сахароснижающий эффект, органопротективные свойства и благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений) и побочные эффекты.

Ключевые слова. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, хроническая ИБС, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, заболевания кишечника.

Одним из серьезных достижений не только эндокринологии, но и внутренней медицины в целом являются разработка и внедрение в лечение пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа нескольких новых классов сахароснижающих препаратов [1-4]. К их числу относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [1,5]. При изучении первых двух из них в целой серии крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были отмечены снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска развития почечных осложнений и ряд других благоприятных эффектов у пациентов с СД 2 типа [1,3,6-11]. Более широкому применению этих препаратов препятствуют недостаточная информированность практикующих врачей, относительно высокая стоимость, а для агонистов рецепторов ГПП-1 – необходимость в парентеральном введении [2,3,5].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид,

дулаглутид, эксенатид, семаглутид) являются аналогами ГПП-1, одного из гормонов класса инкретинов, которые продуцируются в кишечнике после приема пищи и стимулируют выработку инсулина. Будучи инкретиномиметиками, агонисты рецепторов ГПП-1 связываются с рецепторами ГПП-1 в различных тканях и активируют глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Препараты этой группы оказывают стойкое сахароснижающее действие [5,13,14], а также дают ряд дополнительных благоприятных, в том числе органопротективных, эффектов. Подавляя избыточную секрецию глюкагона, они замедляют опорожнение кишечника, что приводит к снижению аппетита и массы тела [5,11-14]. При применении агонистов рецепторов ГПП-1 степень снижения уровня гликозилированного гемоглобина достигает 1,5% по сравнению с исходным (для сравнения при лечении метформином и препаратами сульфонилмочевины степень снижения этого показателя составляет до 2,0%, ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 – до 1,0%) [1]. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождается небольшим снижением АД и массы тела. Риск гипогликемии при их назначении низкий [5,13,14].

Агонисты рецепторов ГПП-1 сегодня считают приоритетными сахароснижающими препаратами для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (особенно с хронической ишемической болезнью сердца – ИБС), а также с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), у которых они отчетливо улучшают прогноз [2,3,6,8,15,16]. Агонисты рецепторов ГПП-1 с успехом применяют и при диабетической нефропатии (ДНП) для улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза [7,12,15]. Имеются данные об их благоприятных эффектах на клинические проявления поражения кишечника, сопут-

ТАБЛИЦА 1. Данные крупных РКИ, в которых изучалось влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД 2 типа

Препарат	РКИ	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Снижение риска первичной конечной точки	Снижение альбуминурии (ACR)	Замедление темпа снижения СКФ
Ликсизенатид	ELIXA, n=6068	≥30	Нет	-20%*	Нет
Лираглутид	LEADER, n=9340	≥15	-13%*	-22%*	Нет
Семаглутид	SUSTAIN-6, n=3297	≥30	-26%*	-36%*	?
Эксенатид	EXCEL, n=14752	≥30	Нет	?	?
Албиглутид	HARMONY, n=9463	≥30	-22%*	?	?
Дулаглутид	REWIND, n=9901	≥15	-12%*	-23%*	-15%*

Примечания: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, первичная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; *статистически достоверно; ACR – отношение альбумин/креатинин мочи; ? – нет данных.

ствующего СД 2 типа [17]. До настоящего времени нет доказательств наличия у агонистов рецепторов ГПП-1 отчетливых протективных эффектов в отношении диабетической ретинопатии, периферической и вегетативной нейропатии, периферических сосудистых нарушений (диабетическая стопа) [1,15].

Побочные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 включают дозо-зависимые желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боль в животе, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения [3,14,15]. На фоне их приема описаны обострения хронического панкреатита и желчекаменной болезни. Агонисты рецепторов ГПП-1 не применяют при гастропарезе, противопоказаны при медуллярных опухолях щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии 2 типа [1,3,14,15].

Ограничивать широкое применение агонистов рецепторов ГПП-1 могут относительно высокая стоимость и необходимость для многих из них в подкожном введении, что часть больных может находить некомфортным [1,2,15].

Агонисты рецепторов ГПП-1 при хронической ИБС и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка

Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смерти больных с СД 2 типа, а СД считают важнейшим независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов [1,6,9,18]. Присущие СД 2 типа гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, повышение уровней конечных продуктов гликирования способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического сосудистого поражения, тромботических нарушений, что значительно повышает риск коронарных осложнений [2,19]. Гипертрофия ЛЖ, нарушение энергетики миокардиоцитов, дефекты сократимости и расслабления ЛЖ определяют развитие патофизиологического феномена “диабетической кардиомиопатии”, которая в сочетании с нередко сопутствующей ей ишемической кардиомиопатией значительно повышает скорость развития и прогрессирования ХСН [2].

В целом ряде масштабных РКИ у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом, или высоким риском их развития, а также с ХСН и низкой ФВ ЛЖ применение

агонистов рецепторов ГПП-1 привело к достоверному снижению риска различных неблагоприятных исходов (табл. 1) [2,4,6]. В качестве примеров более подробно приводятся результаты трех из них.

LEADER (2016 г., лираглутид). В исследование были включены 9340 больных (средний возраст – 68 лет) с СД 2 типа (средняя давность – 12,7 лет, среднее содержание HbA_{1c} – 8,7%) с высоким сердечно-сосудистым риском (у 72% был установлен диагноз хронической сердечно-сосудистой заболеваемости, в том числе хронической ИБС) [3]. Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазокардиопротективную терапию в соответствии с имеющимися стандартами. Пациенты были рандомизированы на две группы (1:1): ежедневное подкожное введение плацебо или лираглутида (1,8 мг/сут или максимально переносимая доза в пределах указанной). Длительность наблюдения составила в среднем 3,8 лет. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Ниже приведены результаты исследования в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 13% (p=0,01);
- общая смертность – снижение риска на 15% (p=0,02);
- сердечно-сосудистая смертность – снижение риска на 22% (p=0,007);
- частота инфаркта миокарда – снижение на 14% (p=0,046);
- почечные исходы (появление макроальбуминурии + удвоение сывороточного уровня креатинина + необходимость в диализе + смерть от почечных причин) – снижение риска на 22% (p=0,003);
- тенденция к снижению частоты мозгового инсульта и транзиторных ишемических атак (на 14-20%) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 13%);
- общая частота побочных эффектов, в том числе серьезных, между группами значимо не различалась; в группе лираглутида была выше частота тошноты, рвоты, диареи и снижения аппетита; из-за побочных эффектов препарат был отменен у 9,5% пациентов из группы лираглутида и 7,3% – из группы плацебо (p<0,001).

SUSTAIN-6 (2016 г., семаглутид). В исследовании принимали участие 3297 больных (средний возраст – 65 лет) с СД 2 типа (средняя давность – 14 лет, средний уровень HbA_{1c} – 8,7%) и высоким риском сердечно-сосудистых исходов (хроническая ИБС – 60%; перенесенный инфаркт миокарда – 32%; перенесенный ишемический инсульт – 11%; геморрагический инсульт – 3%; ХСН – 24%, артериальная гипертензия – 93%). Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1 : 1 : 1 : 1) и в дополнение к стандартной сахароснижающей и органопротективной терапии получали еженедельно плацебо или семаглутид (0,5 или 1,0 мг) [20]. Длительность наблюдения составила в среднем 104 недели. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 26% ($p=0,02$);
- частота коронарных реваскуляризаций – снижение на 35% ($p=0,003$);
- частота несмертельного инсульта – снижение на 39% ($p=0,04$);
- сердечно-сосудистая и общая смертность, а также частота госпитализаций по поводу ХСН достоверно не различались между группами;
- почечные исходы (появление макроальбуминурии + удвоение сывороточного уровня креатинина + необходимость в диализе + смерть от почечных причин) – снижение риска на 36% ($p=0,005$);
- тенденция к снижению частоты инфаркта миокарда на 26% и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии на 18%;
- повышение частоты осложнений диабетической ретинопатии (кровоизлияний в стекловидное тело, слепоты, необходимости в фотокоагуляции или интравитреальном введении препаратов) на 76% ($p=0,02$);
- общая частота нежелательных явлений между группами значимо не различалась; частота серьезных нежелательных явлений была несколько выше в группе плацебо; в группах семаглутида была выше частота тошноты, рвоты, диареи, снижения аппетита; из-за побочных эффектов исследуемый препарат был отменен у 11,5-14,5% пациентов из групп семаглутида и у 5,7-7,6% – из групп плацебо ($p<0,001$).

HARMONY OUTCOMES (2018 г., албиглутид). В исследование были включены 9463 больных (средний возраст – 64 года) с СД 2 типа (средняя давность – 14,1 года, средний HbA_{1c} – 8,7%) с высоким сердечно-сосудистым риском (хроническая ИБС – 71%, перенесенный инфаркт миокарда – 47%, перенесенные процедуры коронарного стентирования – 43%, аортокоронарного шунтирования – 19%, перенесенный ишемический инсульт – 18%, ХСН – 20%, артериальная гипертензия – 86%, диабетическая нефропатия – 19%, диабетическая ретинопатия – 21%). Все больные получали адекватную сахароснижающую (метформин –

73%, препараты сульфонилмочевины – 29%, инсулины – 60%) и органопротективную терапию (статины – 84%, ингибиторы АПФ или сартаны – 81%, аспирин – 77%, ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов – 26%). Рандомизированным на две группы (1 : 1) пациентам назначали еженедельно подкожно плацебо или албиглутид (30 или 50 мг на усмотрение врача). Длительность наблюдения составила в среднем 1,6 года. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт [21]. Результаты в группе албиглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 22% ($p<0,0001$);
 - частота коронарных реваскуляризаций – снижение на 35% ($p=0,003$);
 - частота смертельного и несмертельного инфаркта миокарда – снижение на 25% ($p=0,04$);
 - сердечно-сосудистая и общая смертность, частота инсульта и госпитализаций по поводу ХСН достоверно не различались;
 - общая частота нежелательных явлений была сходной, как и частота острого панкреатита, рака поджелудочной железы, медуллярного тиреоидного рака, а также других серьезных нежелательных явлений; в группе албиглутида была выше частота желудочно-кишечных побочных реакций и кожных реакций в месте введения препарата.
- Для более четкого определения места агонистов рецепторов ГПП-1 среди сахароснижающих препаратов приведем в заключение данные мета-анализа [10], в котором суммированы результаты наиболее крупных РКИ у пациентов с СД 2 типа, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. В целом в него были включены более 56000 таких больных. Лечение агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождалось следующими эффектами:
- снижение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 12% ($p<0,001$);
 - снижение сердечно-сосудистой смертности на 12% ($p=0,003$);
 - снижение частоты смертельного и несмертельного инсульта на 16% ($p<0,001$);
 - снижение частоты смертельного и несмертельного инфаркта миокарда на 9% ($p=0,043$);
 - снижение общей смертности на 12% ($p=0,001$);
 - снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 9% ($p=0,028$);
 - снижение риска развития почечных осложнений (преимущественно за счет уменьшения альбуминурии) на 17% ($p<0,01$);
 - не было отмечено существенного повышения риска развития тяжелой гипогликемии, панкреатита и рака поджелудочной железы.

Суммируя эти данные, авторы мета-анализа делают вывод о том, что у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском применение агонистов рецепторов ГПП-1 вызывает снижение риска развития сердечно-сосудистых и почечных исходов, а также при-

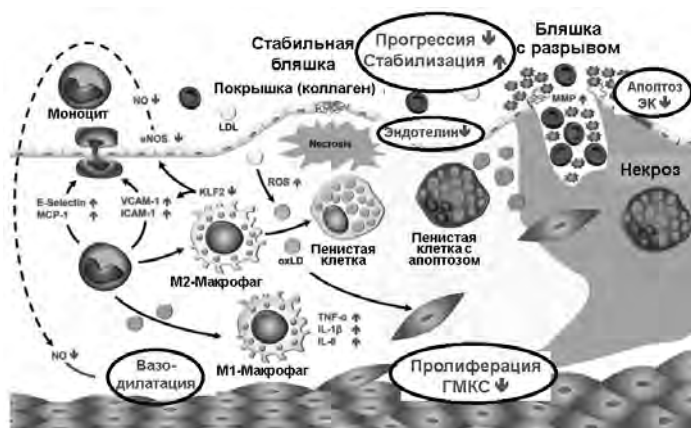


Рис. 1. Механизмы действия агонистов рецепторов ГПП-1 на прогрессирование атеросклероза (адаптировано из Nauck M et al., 2021) [18]. ↑ - увеличение; ↓ - уменьшение. Сокращения в тексте.

водит к уменьшению смертности [10].

Данные РКИ и их мета-анализов [8,10] послужили основанием для внесения агонистов рецепторов ГПП-1 в качестве приоритетных сахароснижающих средств для пациентов с СД 2 типа в современные рекомендации по лечению больных хронической ИБС и ХСН с низкой ФВ ЛЖ [6,16].

Механизмы антиатеросклеротического действия агонистов рецепторов ГПП-1

Для рассмотрения антиатерогенных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 кратко напомним об основных механизмах атерогенеза при СД (рис. 1) [13]. Атерогенный холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) транспортируется через интиму артерии, в структурах ее стенки частично окисляется при участии свободных кислородных радикалов, преобразуясь в окисленные частицы ХС ЛНП. Контактывая с окисленными ЛНП и свободными кислородными радикалами, моноциты/макрофаги увеличивают секрецию молекул адгезии, таких как протеин, усиливающий адгезию сосудистых клеток-1 (VCAM-1), протеин, стимулирующий хемотаксис моноцитов-1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и Е-селектин. Все это усиливает проникновение моноцитов в сосудистую стенку, а окисленные ЛНП стимулируют трансформацию моноцитов в макрофаги. М1-макрофаги (относящиеся к провоспалительной популяции макрофагов) продуцируют провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 β . М2-макрофаги (обладающие противовоспалительными эффектами) захватывают липидные частицы посредством фагоцитоза и подавляют образование Крюпель-подобного фактора 2 (KLF-2). Это приводит к подавлению эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижению образования мощного эндогенного вазодилатора NO и уменьшению возможности вазодилатации. При высоких концентрациях свободных кислородных радикалов и окисленных ЛНП М2-макрофаги трансформируются в богатые

липидами пенистые клетки, которые могут подвергаться апоптозу с последующим высвобождением липидного содержимого в ядре липидной бляшки. Стабильные атеросклеротические бляшки характеризуются наличием плотной фиброзной “покрышки”, снижающей риск механического повреждения (разрыва, трещины, изъязвления) бляшки. При прогрессировании атеросклероза в бляшке формируются участки некроза, эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу, а активация матричных металлопротеиназ (ММП) приводит к протеолизу фиброзной “покрышки”. Результатом этих процессов является разрыв бляшки, формирование тромба и кровоизлияния в участки некроза, находящиеся в бляшке [13,15,22].

Рецепторы ГПП-1 имеются на эндотелиальных клетках, моноцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Стимуляция этих рецепторов при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 может влиять на прогрессирование атеросклеротической бляшки и риск ее разрыва. Ниже представлены данные об эффектах различных агонистов рецепторов ГПП-1, которые могут определять их антиатеросклеротическое действие (рис. 1) [11,13,14]:

- уменьшение продукции свободных кислородных радикалов (эксенатид, лираглутид, семаглутид);
 - снижение обусловленной окисленными ЛНП активации моноцитов/макрофагов и уменьшение последующей активации молекул адгезии, включая VCAM-1, MCP-1, ICAM-1, Е-селектин (эксенатид, дулаглутид, лираглутид), что приводит к уменьшению накопления моноцитов в сосудистой стенке (эксенатид);
 - увеличение экспрессии eNOS эндотелиальными клетками, усиление образования NO, подавление продукции вазоконстрикторов (эндотелина-1), что суммарно обеспечивает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и усиление эндотелий-зависимой вазодилатации (эксенатид, лираглутид);
 - преимущественное образование из моноцитов не провоспалительных М1-макрофагов, а противовоспалительных М2-макрофагов (ликсизенатид, лираглутид), подавление формирования KLF-2 (ликсизенатид, лираглутид, дулаглутид);
 - замедление процесса образования богатых липидами пенистых клеток (лираглутид) и уменьшение их апоптоза (семаглутид), а также некроза в ядре атеросклеротической бляшки (ликсизенатид);
 - ослабление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (эксенатид, лираглутид) и уменьшение их миграции в структуры бляшки (лираглутид);
 - стабилизация эндотелиальных клеток и уменьшение их апоптоза (эксенатид);
 - уменьшение кровоизлияний в бляшку (семаглутид);
 - уменьшение экспрессии ММП, сохранение плотности фиброзной “покрышки” бляшки и уменьшение риска ее разрыва (эксенатид, семаглутид).
- Результатом перечисленных выше эффектов является

замедление прогрессирования атеросклеротических бляшек и их стабилизация. В свою очередь, снижение уязвимости бляшек приводит к уменьшению риска развития острого коронарного синдрома и улучшению сердечно-сосудистого прогноза. Важное значение имеет тот факт, что отмеченные теоретические построения, находящие подтверждение в экспериментальных и клинических условиях, также реализуются в существенном уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений в крупных РКИ [11,13,14,20,21].

Агонисты рецепторов ГПП-1 при диабетической нефропатии

ДНП – одно из классических микрососудистых осложнений СД. Частота ее у пациентов с СД 2 типа достигает 40%. В экономически развитых странах ДНП является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [1,7,12,15]. Лечение ДНП представляет сложную задачу, а любое совершенствование лечебной тактики, способное замедлить прогрессирование поражения почек у таких больных, рассматривается как важное достижение. Недавно обнадеживающие результаты в этом отношении были продемонстрированы для агонистов рецепторов ГПП-1 [7,10,12,15]. В качестве примера нефропротективного потенциала одного из представителей класса агонистов рецепторов ГПП-1 приведем более подробно данные исследования AWARD-7. В это 52-недельное РКИ были включены 576 больных с СД 2 типа и ДНП, у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) находилась в пределах 15–60 мл/мин/1,73 м². Все больные получали инъекционную сахароснижающую терапию. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали в качестве базального сахароснижающего препарата дулаглутид (в дозах 0,75 или 1,5 мг/неделю) или инсулин гларгин. Во всех группах в качестве постпрандиального препарата применяли инсулин лизпро. Целевые уровни гликемии натошак составляли 5,6–8,3 ммоль/л. Результаты исследования были следующими:

- сахароснижающий эффект дулаглутида и инсулина гларгин оказался сравнимым, доля пациентов, достигших целевых значений гликемии, а также уровней $HbA_{1c} < 7\%$ и $< 8\%$, была сходной;
- в группе инсулина гларгин масса тела увеличилась в среднем на 1 кг, в группах дулаглутида – снизилась в среднем на 2–3 кг ($p < 0,001$);
- частота эпизодов гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л) в группах дулаглутида 0,75 и 1 мг/нед (50,0% и 59,8%, соответственно) была ниже, чем в группе инсулина гларгин (75,0%), сходные результаты были получены при анализе частоты клинически явной гипогликемии (40,5%, 48,1% и 63,4% в трех группах, соответственно), ночной гипогликемии (20,5%, 23,8% и 47,9%), тяжелой гипогликемии, развивавшейся обычно при уровне глюкозы в крови $< 2,8$ ммоль/л и сопровождавшейся нарушением ментальных функций и необходимостью в посторонней помощи (0%,

2,6% и 6,7%) (все $p < 0,02$);

- в группах дулаглутида 0,75 и 1 мг/нед отмечено уменьшение соотношения альбумин/креатинин мочи на 26,7 и 27,7 мг/г, соответственно, которое было сопоставимым с таковым в группе сравнения;
- в группах дулаглутида СКФ снизилась на 0,4 и 0,1 мл/мин/1,73 м², соответственно, а в группе инсулина гларгин – на 1,9 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$).

Агонисты рецепторов ГПП-1 при заболеваниях кишечника, сопутствующих СД 2 типа

Этот аспект применения агонистов рецепторов ГПП-1 изучен существенно меньше, чем рассмотренные выше, но также выглядит перспективным. Данные масштабных РКИ пока отсутствуют, однако имеющиеся результаты экспериментальных работ на животных, а также результаты небольших исследований у человека вполне обнадеживающие [17]. Известно, что ГПП-1 секретируется энтероэндокринными клетками кишечника; рецепторы к нему локализуются в интраэпителиальных лимфоцитах, а также в ряде других клеток стенки тонкого и толстого кишечника. Стимулирование этих рецепторов под действием агонистов рецепторов ГПП-1 сопровождается локальными и системными противовоспалительными эффектами, благоприятным воздействием на функцию слизистой оболочки кишечника с улучшением ее барьерных свойств, противодействием ишемическому повреждению, позитивным влиянием на кишечный микробиом, улучшением абсорбции питательных веществ [19,20].

Перечисленные кишечные эффекты послужили основанием для применения агонистов рецепторов ГПП-1 при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона и язвенном колите), синдроме короткого кишечника и функциональных кишечных расстройствах, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК). Авторы настоящего сообщения располагают небольшим собственным опытом применения представителей агонистов рецепторов ГПП-1 лираглутида и эксенатида у 18 больных с СРК на фоне СД 2 типа. Использование этих препаратов в составе комплексного лечения СРК наряду с устойчивым сахароснижающим эффектом и умеренным уменьшением массы тела и АД сопровождалось отчетливым снижением выраженности абдоминального болевого синдрома и улучшением моторики кишечника – по шкале GSRS у 13 (72,2%) больных. В настоящее время запланирован или уже проводится ряд РКИ агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника.

Основные принципы назначения агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам с СД 2 типа

- Агонисты рецепторов ГПП-1 обладают доказанными в РКИ кардио-, вазо- и нефропротективными эффектами и включены в отечественные и международные рекомендации по лечению больных с СД 2 типа, сопровождающимся хронической ИБС, ХСН с

низкой ФВ ЛЖ и ДНП.

- Благоприятные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 на сердечно-сосудистый и почечный прогноз делают их приоритетными перед другими сахароснижающими препаратами (такими как ингибиторы ДПП-4, препараты сульфонилмочевины, acarbose, инсулин, тиазолидинионы) у пациентов с СД 2 типа, сопровождающимся хронической ИБС, ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДНП. Возможно, препараты этого класса благоприятно влияют на клинические проявления сопутствующих СД 2 типа воспалительных и функциональных поражений кишечника.
- Обычно агонисты рецепторов ГПП-1 назначают пациентам СД 2 типа в дополнение к метформину, а при ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДНП – к метформину и ингибиторам НГЛТ-2, если на фоне их приема не удастся достичь целевых значений гликемии. Агонисты рецепторов ГПП-1 также рекомендуются при непереносимости этих препаратов (например, при СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м²).
- При выборе агониста рецепторов ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с доказанным в РКИ органопротективным потенциалом, таким как лираглутид, инъекционный семаглутид и дулаглутид.
- Для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 лечение следует начинать с низких доз, которые затем повышают путем медленного титрования.
- Не следует использовать агонисты рецепторов ГПП-1 в комбинации с ингибиторами ДПП-4, так как последние уменьшают их выведение. Наличие у агонистов рецепторов ГПП-1 доказанного кардиопротективного потенциала может быть основанием для замены ингибиторов ДПП-4 у пациентов, получающие эти препараты, на агонисты рецепторов ГПП-1.
- Монотерапия агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождается низким риском гипогликемии, однако он может увеличиться при их совместном использовании с другими сахароснижающими средствами, особенно препаратами сульфонилмочевины и инсулином. При назначении агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам, получающим препараты сульфонилмочевины и/или инсулин, может потребоваться снижение их дозы или отмена.

Конфликт интересов: нет.

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(25):4-102 [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus 2020; 23(25):4-102. (In Russ.)].
2. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал 2020;25(4):79-85 [Bagriy A, Suprun Y, Mykhailichenko E et al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology 2020;25(4):3858. (In Russ.)].
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):311-22.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323.
5. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. Cell Metab 2018;27(4):740-56.
6. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(4):111-34.
7. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020

- DKIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. Kidney Int 2020;98(4):839-48.
8. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(5):418-35.
 9. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;384(13):1248-60.
 10. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(10):776-85.
 11. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab 2019;30:72-130.
 12. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И. и др. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). Нефрология 2021;25(1):18-30 [Bagriy A, Khomenko M, Shverova O, et al. Therapy approaches in diabetic nephropathy (review of literature). Nephrology (Saint-Petersburg) 2021;25(1):18-30 (In Russ.)].
 13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab 2021;46:101102.
 14. Zatorski H, Salaga M, Fichna J. Role of glucagon-like peptides in inflammatory bowel diseases - current knowledge and future perspectives. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 2019;392(11):1321-30.
 15. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19. Учебное пособие. Под ред. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. Донецк; 2021 [Lectures on internal diseases during the COVID-19 pandemic. Ed. Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishchenko A.A. Donetsk; 2021 (In Russ.)].
 16. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2020;141(19):e779-806.
 17. Hunt JE, Holst JJ, Jeppesen PB, et al. GLP-1 and intestinal diseases. Biomedicines 2021;9(4):383.
 18. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease – a persistent challenge in need of substantial improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care 2020;43(4):726-33.
 19. Ferrannini G, Norhammar A, Gyberg V, et al. Is Coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. Diabetes Care 2020;43(9):2001-9.
 20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.
 21. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J 2018;203:30-8.
 22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(3):407-77.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus

O. Suprun¹, A. Bagriy², E. Mykhailichenko², M. Krivushcheva²

¹Donetsk Railroad Station Clinical Hospital,

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

An article reviews the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus associated with high cardiovascular risk, chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction and diabetic nephropathy. The authors discuss the mechanisms of action of GLP-1 receptor agonists, their main advantages (significant hypoglycemic effect, organoprotection and improved cardiovascular and renal outcomes) and dose-dependent side effects.

Key words. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, coronary artery disease, chronic heart failure, diabetic nephropathy, intestinal diseases.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Mykhailichenko. 16 Illicha Ave, 83003, Donetsk. klassiki@inbox.ru.

To cite: Suprun O, Bagriy A, Mykhailichenko E, Krivushcheva M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):63-68 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-63-68.