



Инновации в терапии СД2 типа: фокус на первичную профилактику сердечно- сосудистых заболеваний

Маркова Татьяна Николаевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им.А.И. Евдокимова,
зав. отделением эндокринологии ГБУЗ ГKB №52,

Данные о конфликте интересов

- Участие в совете экспертов: Лилли, Санофи, НовоНордиск
- Участие в клинических исследования: Лилли, НовоНордиск, Сервье
- Чтение лекций: Сервье, Лилли, Санофи, Берингер Ингельхайм, Астра Зенека, Промомед, НовоНордиск

УСПЕХ ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА - ЭТО



Нормализация
гликемии

+



Снижение риска –
профилактика ССЗ

+

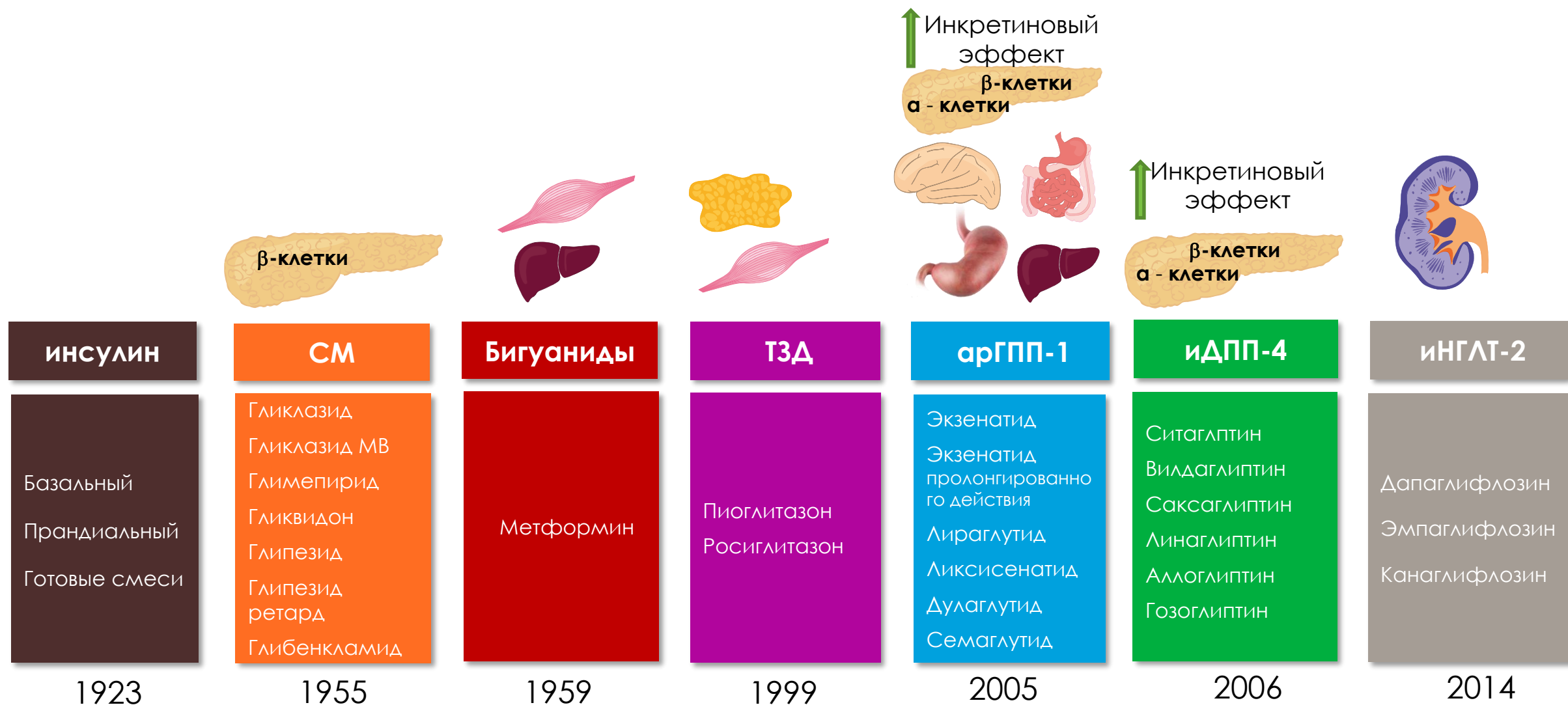


Высокая
Приверженность терапии

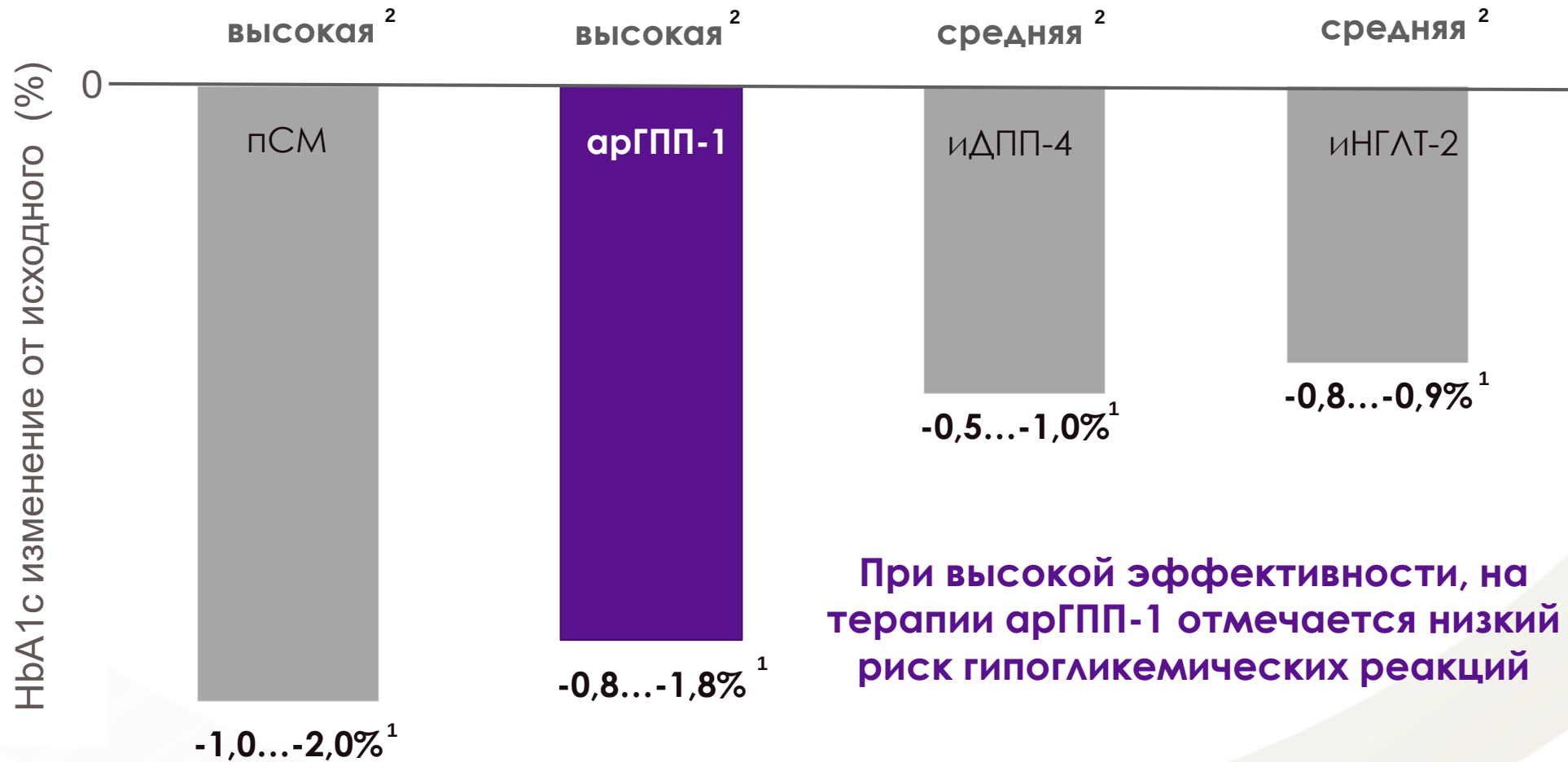
ТЕРАПИЯ ДО ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ



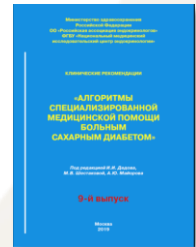
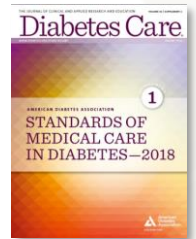
Инновации в сахароснижающей терапии



Среди инновационных сахароснижающих препаратов арГПП-1 занимают лидирующие позиции в контроле гликемии



При высокой эффективности, на терапии арГПП-1 отмечается низкий риск гипогликемических реакций



1. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, 9 выпуск, 2019 год

2. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kerman, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, John B. Buse. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5> (EASD)

Обзор имеющихся агонистов рецепторов ГПП-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 пептиды для подкожного введения

На основе человеческого ГПП-1 / арГПП-1 длительного действия

1 раз/нед

Альбиглутид

Дулаглутид

1 раз/сут

Лираглутид

1 раз/нед

Эксенатид

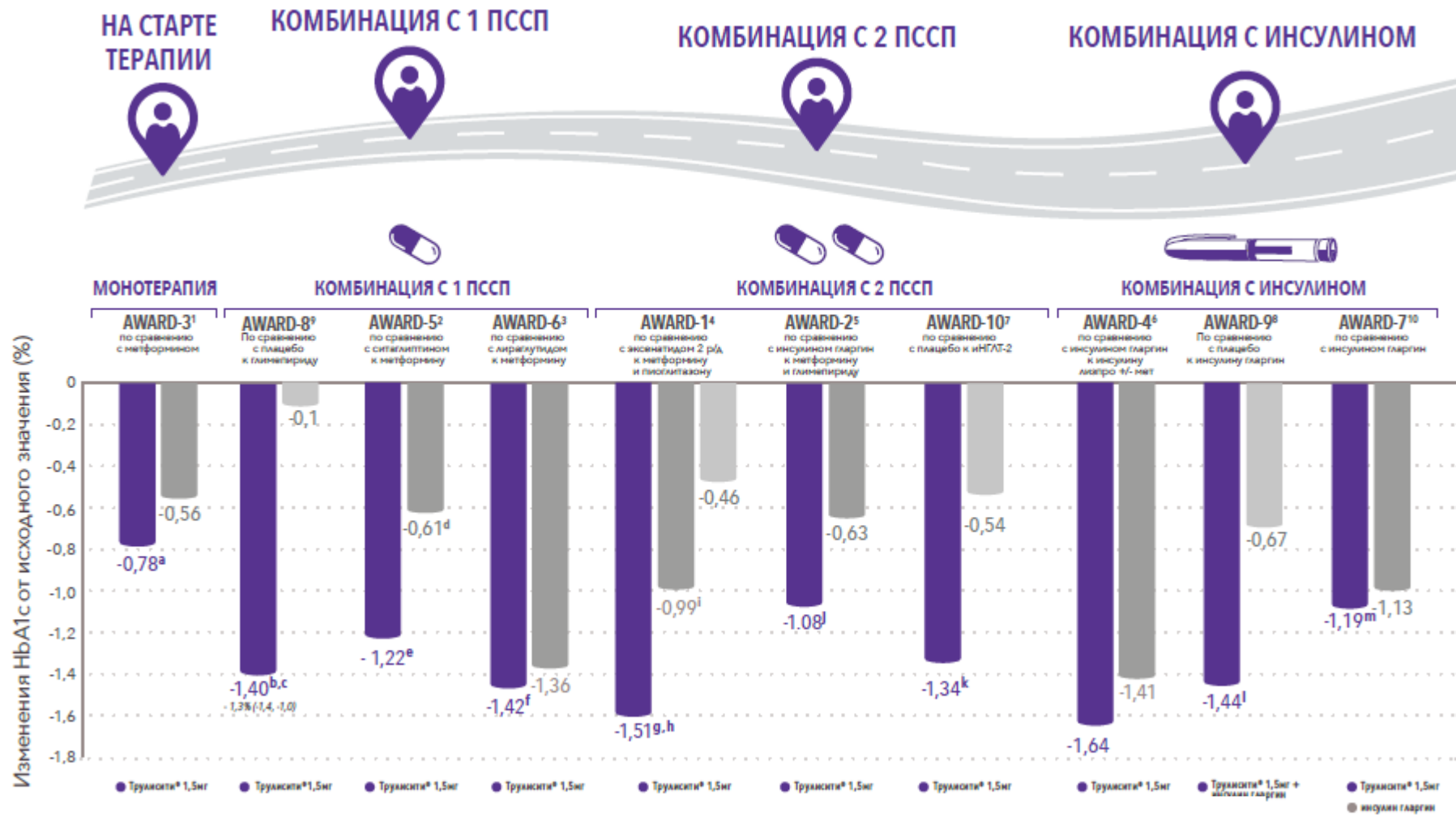
На основе молекулы эксендина-4 / арГПП-1 короткого действия

1-2 раза/сут

Эксенатид
2 раза/сут

Ликсисенатид
1 раз/сут

Дулаглутид - это эффективная терапия на разных этапах лечения СД2 типа



*Комбинация с иДПП-4 является нерациональной (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/970>)

1. Umpierrez G. et al. Diabetes Care. 2014;37(8):2168-2176. 2. Nauck M. et al. Diabetes Care. 2014;37(8):2149-2158 3. Dungan KM. et al. Lancet.2014;384(9951):1349-13574 4. Wysham C. et al. Diabetes Care. 2014;37(8):2159-2167 5. Giorgino F et al. Diabetes Care. 2015;38(12):2241-9 6. Jendle J. et al. Diabetes Care. 2014(Suppl 1):A246 7. Ludvik B. et al. Diabetes Endocrinol.2018;6:370-81 8. Pozzilli P et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jul;19(7):1024-1031 9. Dungan KM et al. Diabetes Obes Metab. 2016 May;18(5):475-82 10. Tuttle KR et al. Diabetes Obes Metab. 2019 Jun;21(6):1493-1497

СНИЖЕНИЕ РИСКА ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



У пациентов с СД 2 типа риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в **2 – 4 раза выше** по сравнению с популяцией без СД¹

Сердечно-сосудистые заболевания - главная причина инвалидизации и смертности пациентов с СД 2 типа¹

Подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа относятся к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска

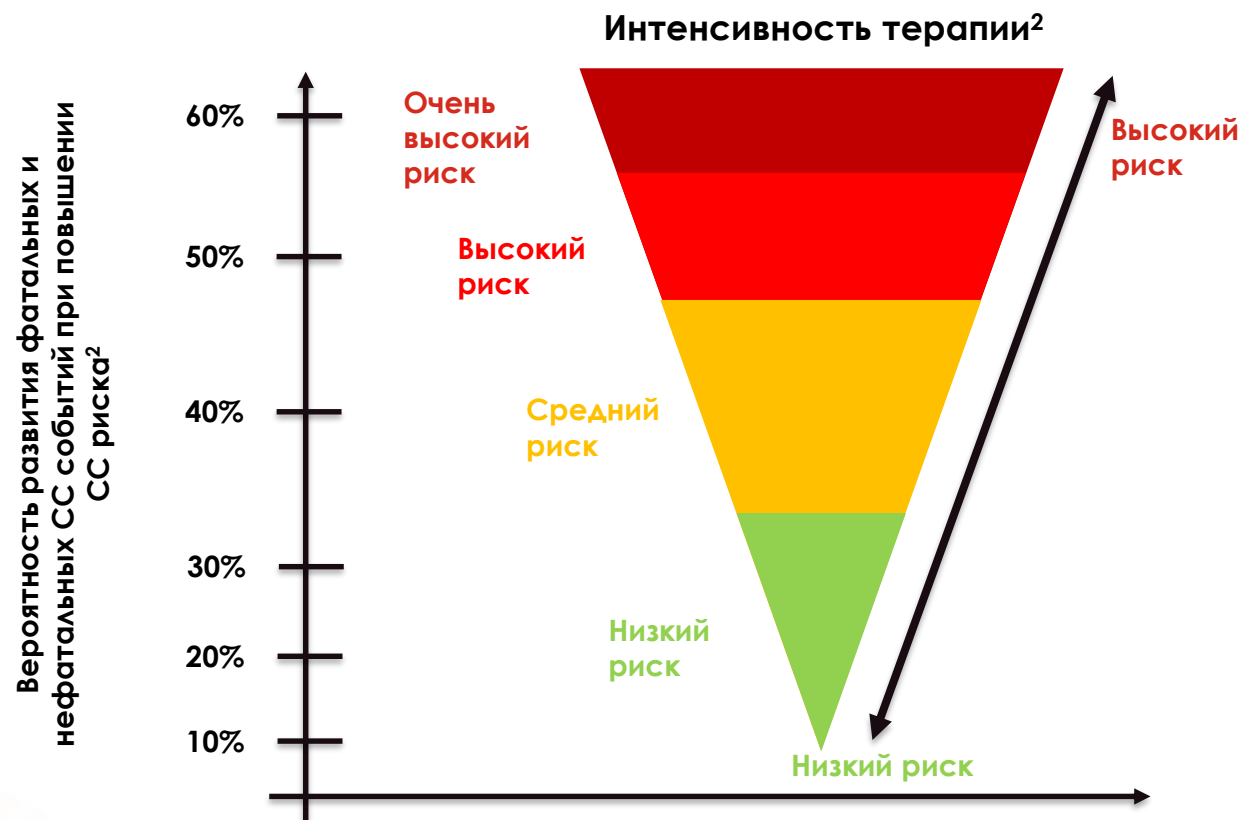
Категории риска ССЗ у пациентов с СД (ESC совместно с EASD), 2019

Категории СС риска у пациентов с СД	
Очень высокий риск	Пациенты с СД и имеющимися ССЗ или другими поражениями целевых органов* или 3 и более факторами риска** или раннее начало СД 1 типа или длительность более 20 лет
Высокий риск	Пациенты с длительностью СД 10 и более лет без поражения целевых органов + другие дополнительные факторы риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД менее 10 лет
* Протеинурия, СКФ – 30 и ниже мл/мин, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия	
** Возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение	

Клинические рекомендации терапии СД РФ, 2019 год

- Больные СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) или протеинурией или большими ФР (курение, выраженная гиперхолестеринемия, выраженная артериальная гипертензия) относятся к **очень высокому сердечно-сосудистому риску**
- Большинство остальных больных СД (за исключением молодых больных СД 1 типа без больших ФР) **относятся к высокому сердечно-сосудистому риску**.
- Молодые больные СД 1 типа без больших ФР относятся к среднему сердечно-сосудистому риску.

Чем выше сердечно-сосудистый риск, тем более интенсивным должно быть терапевтическое вмешательство!



Снижение сердечно-сосудистого риска позволяет не только продлить жизнь пациента, но и сделать ее более качественной¹

Первичная профилактика ССЗ – это меньший объем терапевтического вмешательства и более здоровая и качественная жизнь пациента с СД



ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЗПС, заболевание периферических сосудов; СН, сердечная недостаточность; ЦВЗ, цереброваскулярное заболевание

1. Hong et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(17):2171-85 // 2. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007. // 3. World Health Organization. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals. Geneva, 2003

Подавляющее число исследований СС исходов в классе арГПП-1 включали пациентов преимущественно с установленными ССЗ

	LEADER ¹ лираглутид	SUSTAIN-6 ² семаглутид	ELIXA ³ ликсисенатид	EXSCEL ⁴ экзенатид 1 р/нед
Количество пациентов	9340	3297	6068	14,752
С установленными ССЗ, %	81*	83†	100‡	73§
НbA1c, %	8.7	8.7	7.7	8.0
Женщины, %	36	39.3	31	38
Средняя продолжительность наблюдения	3.8 года	2.1 года	2.1 года	3.2 года

Анализы сердечно-сосудистых исходов препаратов класса арГПП-1 следует сравнивать с осторожностью по причине различий в структуре исследования, статистической совокупности переменных и критериях по включению / исключению результатов

* LEADER: The majority (7598 [81.3%]) had established CVD (6764 patients [72.4%]), chronic kidney disease (CKD) of stage 3 or higher (2307 [24.7%]), or both (1473 [15.8%]).
†SUSTAIN-6: Established CVD, including CKD of stage 3 or higher.
‡ ELIXA: Acute coronary event within 180 days before screening.
§ EXSCEL: The majority (73%) had at least 1 prior CV event, defined as history of major clinical manifestation of coronary artery disease, ischaemic cerebrovascular disease, or other sclerotic peripheral arterial disease.

CVD – cardiovascular outcomes = исследования изучения сердечно-сосудистых исходов
1. Marso SP et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322. **2.** Marso SP et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. **3.** Pfeffer MA et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-2257. **4.** Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-1239. **5.** Hernandez AF et al. *Lancet.* 2018; (published online Oct 2).

Показано, что арГПП-1 снижают риск развития больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа с подтвержденными АС-ССЗ (эффективны в качестве вторичной профилактики ССЗ)

Установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

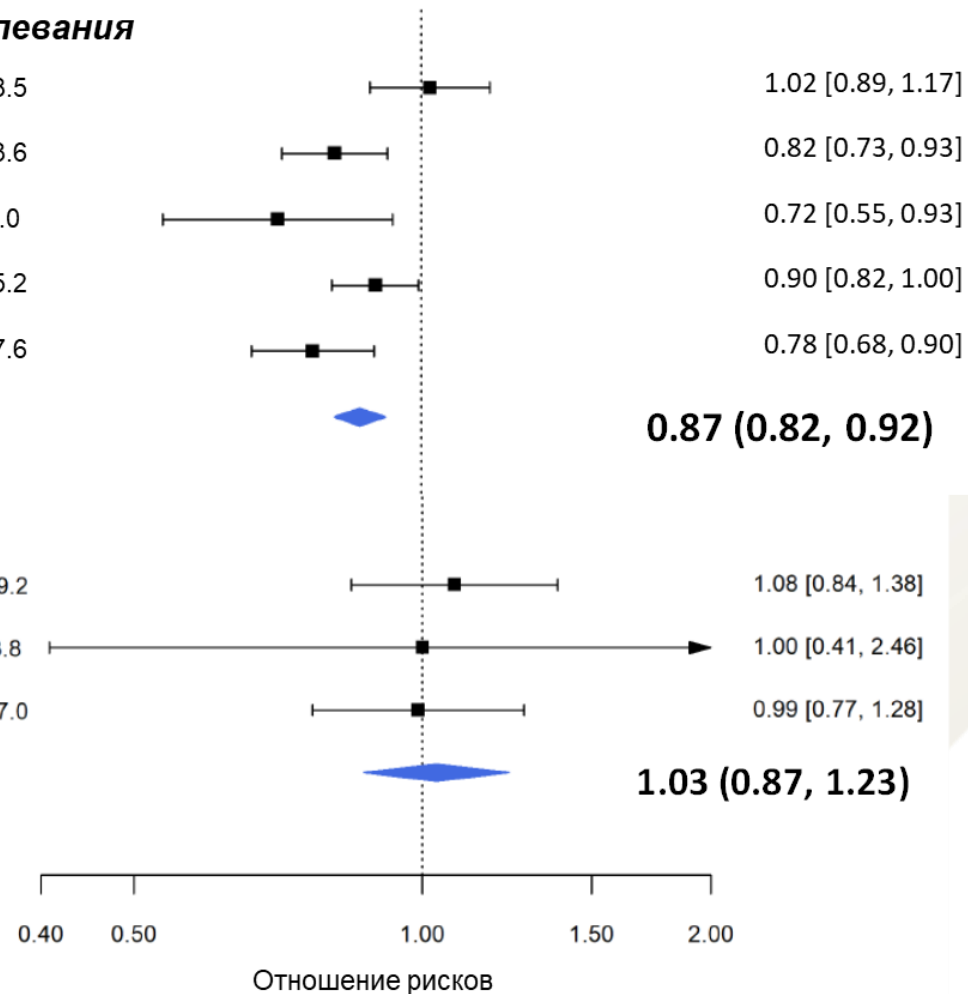
ELIXA	6068	805	406/3034	399/3034	18.5	1.02 [0.89, 1.17]
LEADER	6775	1051	480/3403	571/3372	23.6	0.82 [0.73, 0.93]
SUSTAIN-6	2735	235	98/1353	137/1382	5.0	0.72 [0.55, 0.93]
EXSCEL	10782	1508	722/5394	786/5388	35.2	0.90 [0.82, 1.00]
HARMONY	9463	766	338/4731	428/4732	17.6	0.78 [0.68, 0.90]

Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (P < 0,001)

Множественные факторы риска

LEADER	2565	251	128/1265	123/1300	49.2	1.08 [0.84, 1.38]
SUSTAIN-6	562	19	10/295	9/267	3.8	1.00 [0.41, 2.46]
EXSCEL	3970	236	117/1962	119/2008	47.0	0.99 [0.77, 1.28]

Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (P < 0,001)



АС-ССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

Будут ли положительные сердечно-сосудистые и почечные эффекты арГПП-1, которые были продемонстрированы у пациентов с уже выявленным ССЗ, также наблюдаться у пациентов из групп более низкого риска?»⁵

До REWIND исследования сердечно-сосудистых исходов, включали пациентов преимущественно с установленным ССЗ^{1,4}



1. Marso SP et al. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
2. Pfeffer MA et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
3. Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
4. Hernandez AF et al. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.
5. Davies MJ et al. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.

Среди всех пациентов с СД 2 типа около 1/3 имеют ССЗ, подавляющее большинство входят в группу высокого сердечно-сосудистого риска^{1,2}

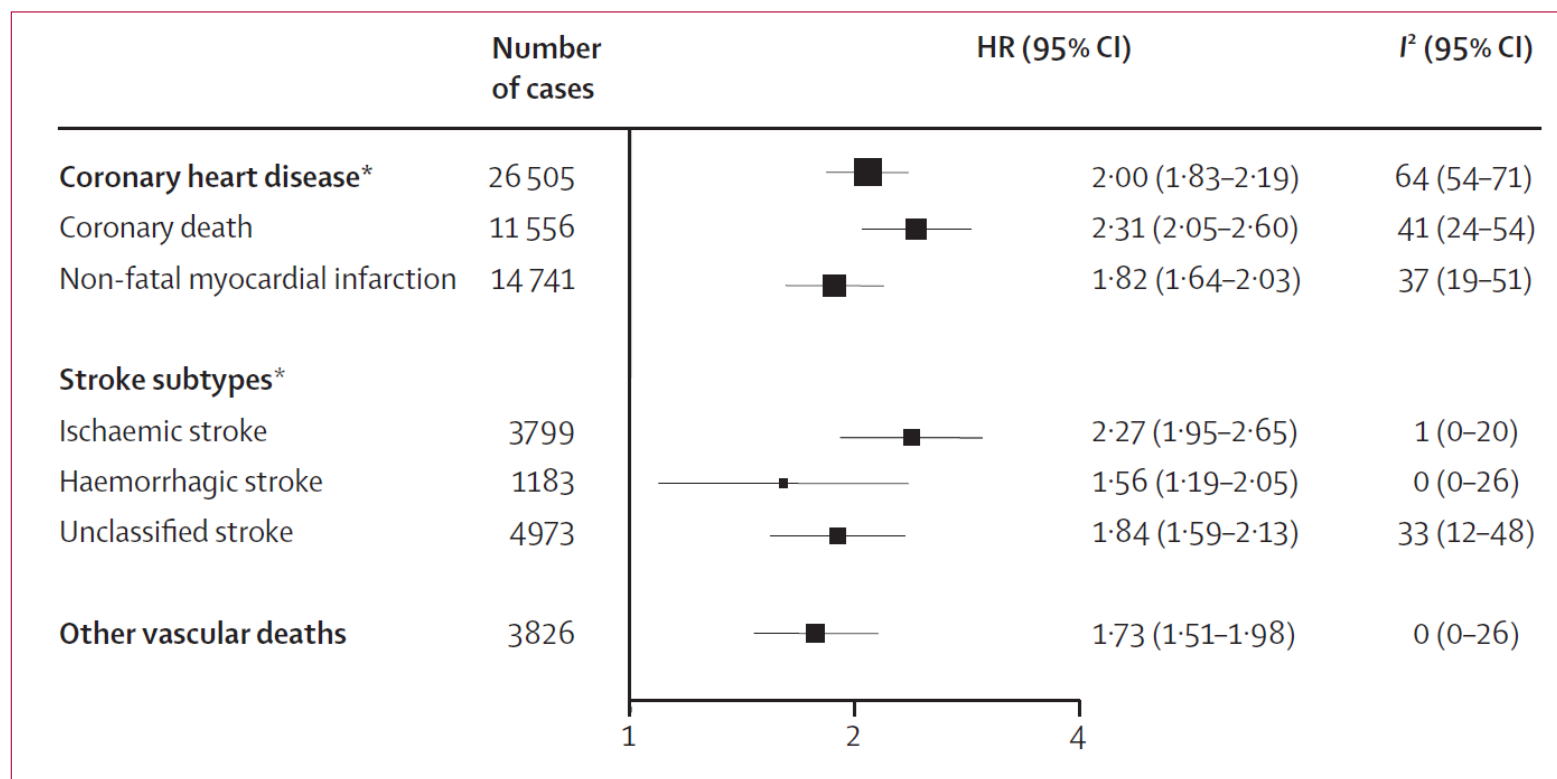


ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

1. Einarson TR et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83.

2. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2019;42(suppl 1):S103-S123.

У пациентов без указаний на стенокардию, перенесенный ИМ, перенесенный инсульт, имеет место повышение уровня риска развития ИБС, включая смертельные и не смертельные формы



Мета-анализ

- 102 проспективных исследований
- 698 782 пациентов
- средний возраст 52 года
- 43% женщины

Все пациенты, вошедшие в анализ, не имели в анамнезе указаний на стенокардию, перенесенные ИМ, инсульт

Частота наступления CCC (HRs) у пациентов с СД по сравнению с лицами без СД



Researching CV **E**vents with a **W**eekly **I**Ncretin in **D**iabetes

Цель исследования REWIND

Действительно ли у пациентов

с установленным ранее или диагностированным впервые СД 2 типа, имеющих дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, ...

... добавление к схеме лечения арГПП-1 дулаглутида (1.5 мг/нед) безопасно снижает* серьезные СС исходы в большей степени, чем еженедельные п/к инъекции плацебо?

* – superiority



371 центров¹

В **24**
странах¹

Основные критерии включения¹

СД 2 типа

- Впервые выявленный
- Терапия 0-2 ПССП +/- базальный инсулин в течение ≥ 3 месяцев

HbA1c

$\leq 9.5\%$

ИМТ

≥ 23 кг/м²

СС риски

≥ 50 лет и ССЗ

предшествующие:

- инфаркт миокарда
- инсульт
- реваскуляризация
- нестабильная стенокардия + изменения на ЭКГ
- ЧКВ
- подтверждение с помощью методов визуализации

≥ 55 лет и субклиническое поражение сосудов

- положительные результаты стресс теста/визуализирующих исследований
- стеноз $> 50\%$, ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) < 0.9
- рСКФ < 60 мл/мин/1.73 м²
- артериальная гипертензия + ГЛЖ
- альбуминурия

≥ 60 лет и 2 фактора СС риска

- Табакокурение
- гиполипидемическая терапия ХС-ЛПНП ≥ 3.4 (130 мг/дл)
- Для мужчин: ХС-ЛПВП < 1.0 (40 мг/дл) для женщин: ХС-ЛПВП < 1.3 (50 мг/дл)
- или ТГ ≥ 2.3 (200 мг/дл),
- прием ≥ 1 гипотензивного препарата, или САД ≥ 140 , или ДАД ≥ 95 ;
- соотношение талия: бедра > 1.0 для мужчин и > 0.8 для женщин)

Большинство пациентов имели факторы сердечно-сосудистого риска и не имели данных за ССЗ

	Все участники (N=9901)	Трулисти (N=4949)	Плацебо (N=4952)
Возраст (лет)	66.2	66.2	66.2
Женщины (%)	46.4	46.6	46.1
Предшествующее СС заболевание (%)	31.5	31.5	31.4
ИМ или ишемический инсульт в анамнезе (%)	20.6	20.8	20.3
Предшествующая артериальная гипертензия (%)	93.2	93.0	93.3
Предшествующая сердечная недостаточность (%)	8.6	8.5	8.7

Исходный уровень HbA1c пациентов был близок к целевому значению гликемии^{1,2}

	Трулисити (N=4949)	Плацебо (N=4952)
HbA1c (%)	7.3	7.4
Продолжительность СД 2 (лет)	10.5	10.6
Ретинопатия (%)	9.1	8.9
рСКФ<60 мл/мин/1.73 м ² (%)	21.8	22.6
Альбуминурия (%)*	34.5	35.5

*АКС ≥ 3.39 mg/mmol or 30 mg/g.

АКС= соотношение альбумин/креатинит; рСКФ= расчетная скорость клубочковой фильтрации

1. Gerstein HC et al. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [Epub ahead of print]. 2. Gerstein HC et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:42-49.

Структура сахароснижающей терапии в REWIND близка к клинической практике¹

Сахароснижающие препараты	В начале исследования	
	Трулисисти (N=4949)	Плацебо (N=4952)
Метформин (%)	81.3	81.1
Производные сульфонилмочевины (%)	45.9	46.1
Инсулин (%)	24.0	23.7
иНГЛТ-2(% n)	N/R*	N/R*
Тиазолидиндионы (%)	2.0	1.4

*N/R=not reported.

1. Gerstein HC et al. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [Epub ahead of print].

В REWIND самая большая длительность наблюдения среди всех исследований изучения сердечно-сосудистых исходов сахароснижающих препаратов¹

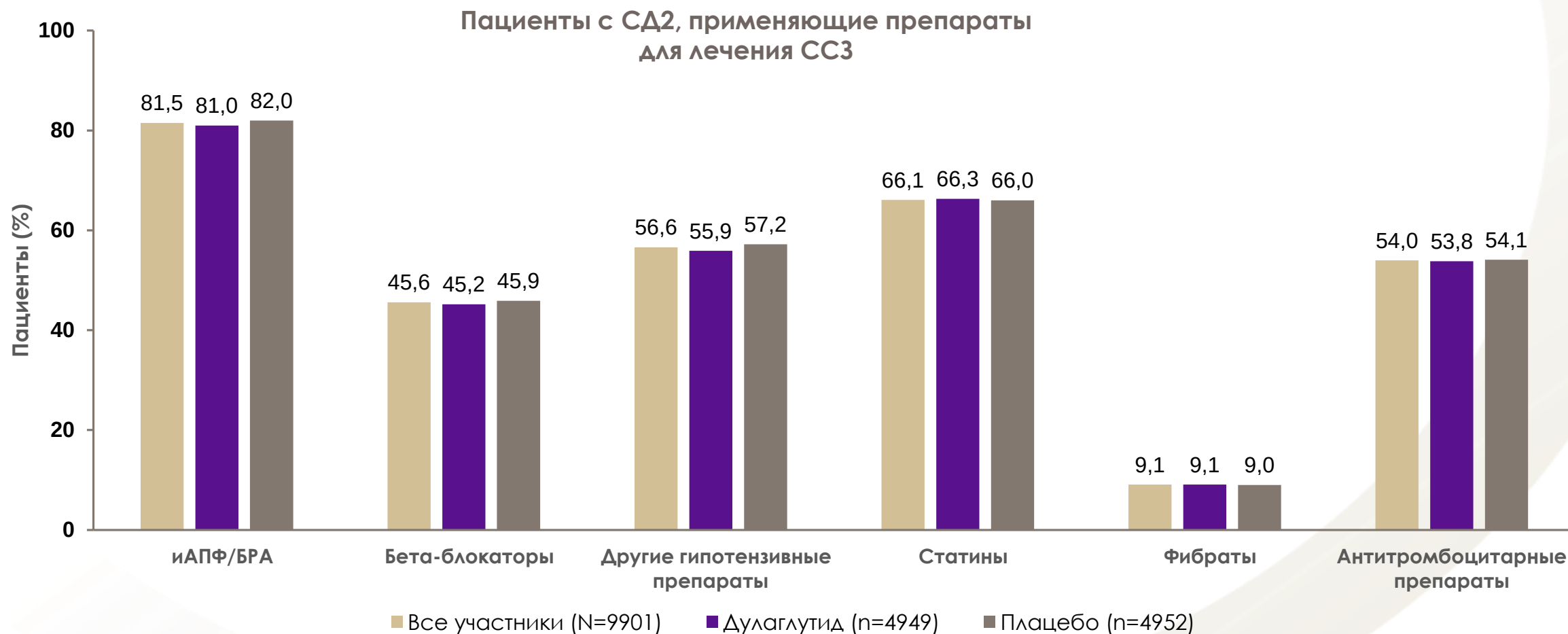
	REWIND ^{2,3} Трулисити	LEADER ⁴ лираглутид	SUSTAIN-6 ⁵ семаглутид	ELIXA ⁸ ликсисенатид	EXSCEL ⁹ екзенатид 1р/нед
Количество пациентов	9901	9340	3297	6068	14,752
Женщины, %	46.3	36	39.3	31	38
ССЗ, %	31*	81 [†]	83 [‡]	100	73 [¶]
HbA1c, %	7.3	8.7	8.7	7.7	8.0
Медиана наблюдения	5.4 года	3.8 года	2.1 года	2.1 года	3.2 года

Анализы сердечно-сосудистых исходов препаратов класса арГПП-1 следует сравнивать с осторожностью по причине различий в структуре исследования, статистической совокупности переменных и критериях по включению / исключению результатов

*REWIND: History of MI, ischaemic stroke, revascularisation, hospitalisation for unstable angina with concordant new ischaemic electrocardiogramme changes, or a positive stress test with concordant imaging.
[†]LEADER: The majority (7598 [81.3%]) had established CVD (6764 patients [72.4%]), chronic kidney disease (CKD) of stage 3 or higher (2307 [24.7%]), or both (1473 [15.8%]).
[‡]SUSTAIN-6: Established CVD, including CKD of stage 3 or higher.
^{||}ELIXA: Acute coronary event within 180 days before screening.
[¶]EXSCEL: The majority (73%) had at least 1 prior CV event, defined as history of major clinical manifestation of coronary artery disease, ischaemic cerebrovascular disease, or atherosclerotic peripheral arterial disease.

1. Boye KS et al. *Diabetes Obes Metab.* doi:10.1111/dom.13649. 2. Gerstein HC et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:42-49. 3. Gerstein HC et al. *Lancet.* 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [Epub ahead of print]. 4. Marso SP et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322. 5. Marso SP et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 6. Husain M, et al. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1901118. 7. Bain SC et al. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:499-508. 8. Pfeffer MA et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-2257. 9. Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-1239. 10. Hernandez AF et al. *Lancet.* 2018; (published online Oct 2).

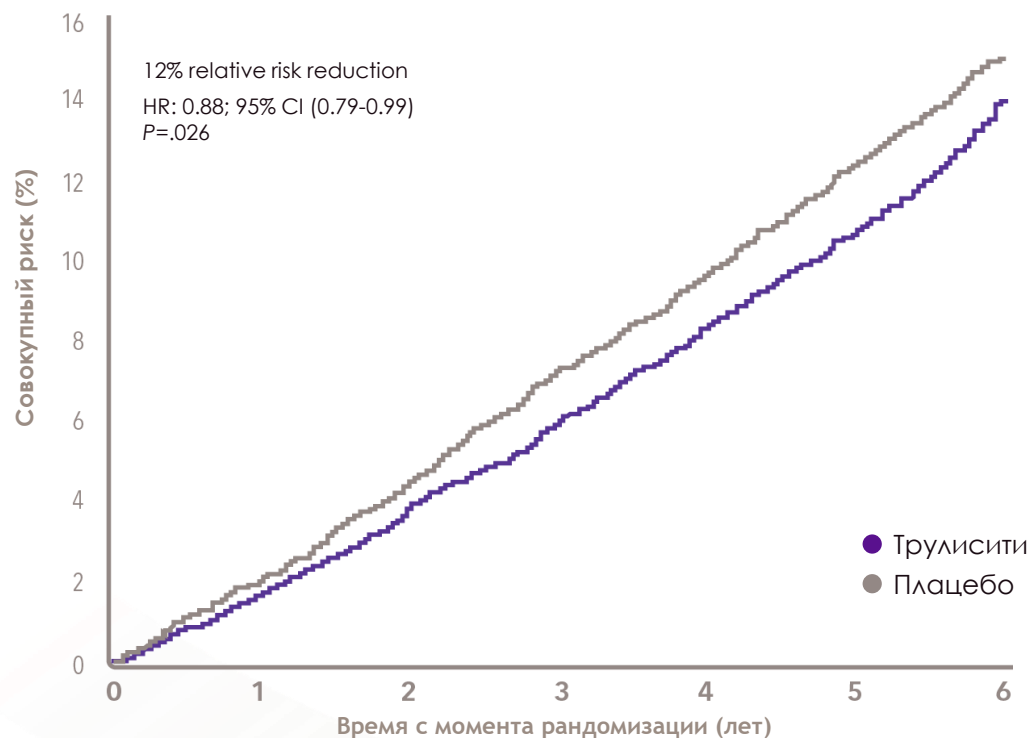
в REWIND группы дулаглутида и плацебо не отличались по структуре кардио протективной терапии



Трулисисти показал снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов (3P-MACE)* на 12% как у пациентов с уже установленным ССЗ, так и с факторами риска, без ранее установленного ССЗ¹

Устойчивое снижение риска наблюдалось для всех трех компонентов комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт¹

Основные исходы 3P-MACE*



Медиана наблюдения составила 5,4 года, кривые Каплана-Мейера начали расходиться в течение первого года.

При оценке в подгруппах – сердечно-сосудистые исходы в первичной конечной точке были сходны у пациентов с установленным ССЗ и без установленного ССЗ

* 3P-MACE - 3 point major adverse cardiovascular events, комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть вследствие СС причин
1. Gerstein HC et al. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [Epub ahead of print].

REWIND: нежелательные явления¹

	Трулисити n=4949	Плацебо n=4952	P
1-е прекращение применения исследуемого препарата (%)	42.3	43.8	0.38
Острый панкреатит (%)	0.5	0.3	0.11
подтвержденный определением ферментов и УЗИ (%)	0.1	0.1	0.71
Рак любой локализации (%)	7.1	7.0	0.98
Медуллярный рак или С-клеточная гиперплазия щитовидной железы (%)	<0.1	0	0.32
Рак щитовидной железы (%)	0.1	0.1	0.21
Рак поджелудочной железы (%)	0.4	0.2	0.22
Серьезное явление со стороны печени (%)	0.5	0.8	0.057
Серьезное явление со стороны почек/ мочевыводящих путей (%)	1.7	1.9	0.46
Аллергические реакции (%)	0.2	0.4	0.022
Серьезное явление со стороны ЖКТ	2.4	2.4	0.87
Наджелудочковая тахикардия/ нарушения проводимости (%)	4.4	3.9	0.26
Тяжелая гипогликемия (%)	1.3	1.5	0.38

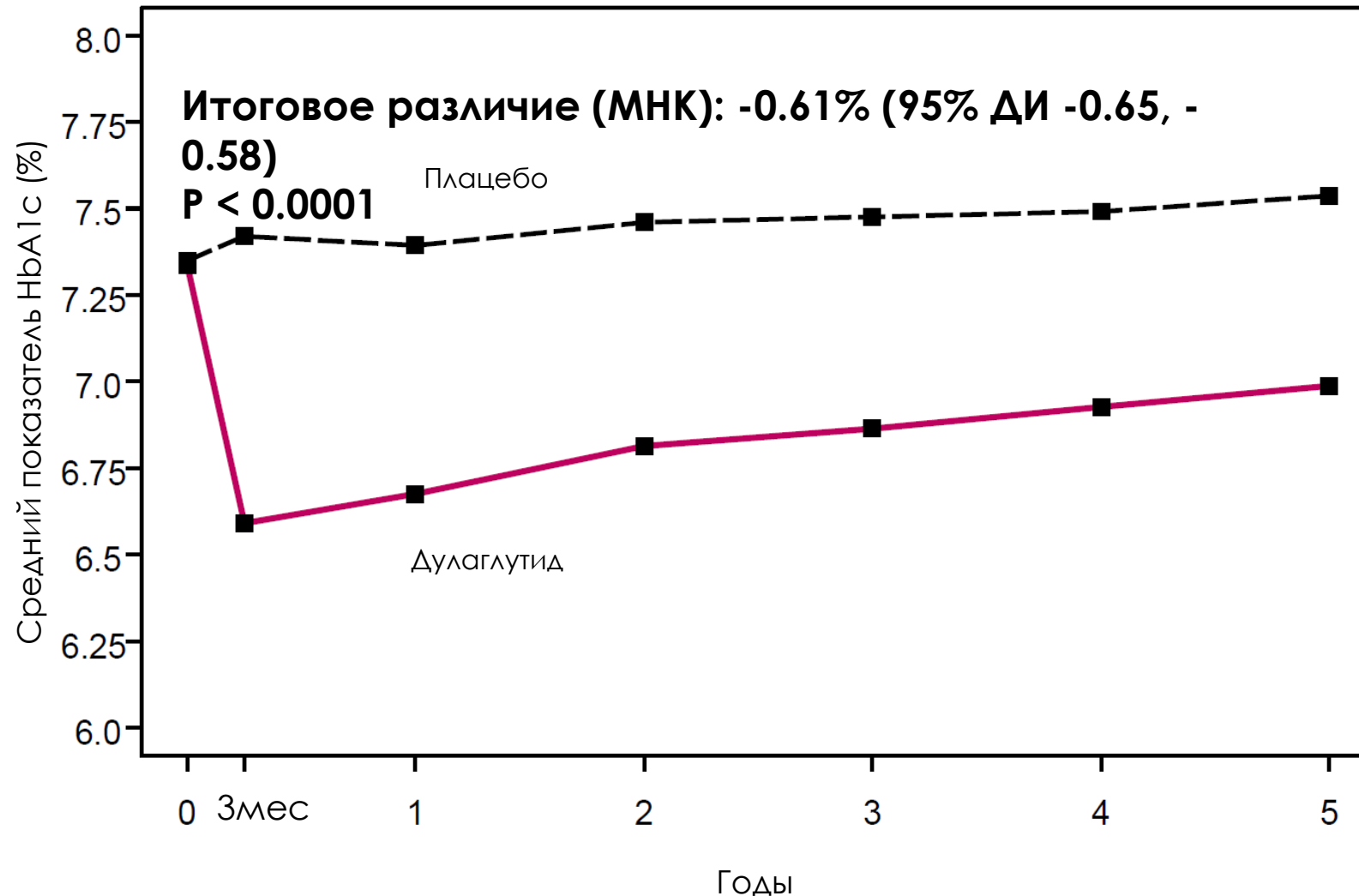
1. Gerstein HC et al. *Lancet*. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31149-3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [Epub ahead of print].

REWIND – основные выводы¹



- Большинство пациентов без установленного ССЗ
- Статистически значимое снижение больших сердечно-сосудистых исходов (3P-MACE) **на 12%**
- Трулисити является первым и единственным препаратом из группы ар-ГПП-1 продемонстрировавший снижение серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа, как в случае диагностированного сердечно-сосудистого заболевания, так и без него¹
- Частота возникновения НЯ в REWIND сопоставима с частотой НЯ в ранее проведенных исследований с препаратом Трулисити

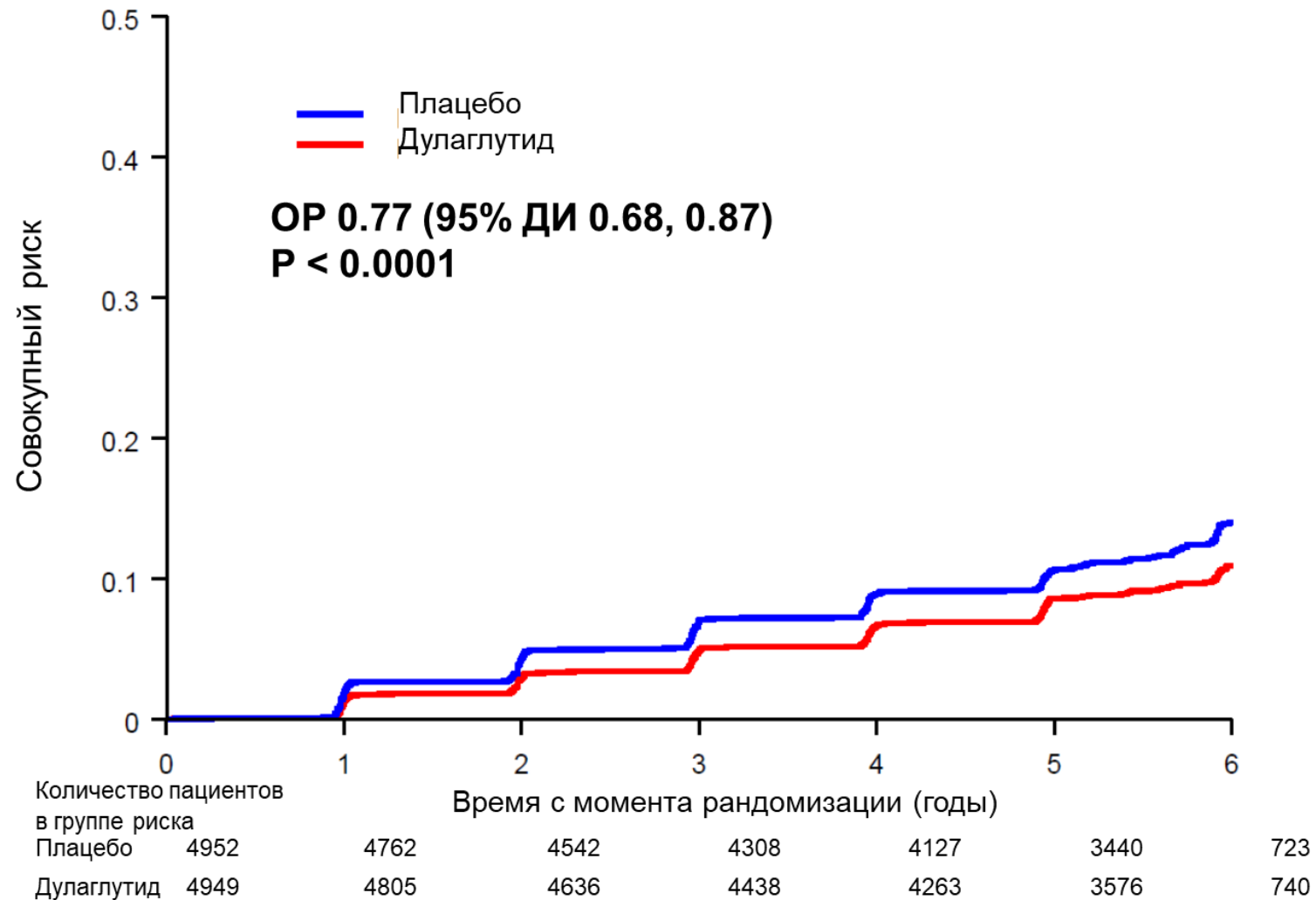
В REWIND было показано снижение уровня HbA1c при исходно близком к целевому значению и удержание в течение всего периода наблюдения



МНК = среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов

В группе дулаглутида было меньше случаев впервые возникшей макроальбуминурии

Впервые соотношение альбумин / креатинин в моче > 33,9 мг/ммоль (300 мг/г)



На протяжении всего исследования REWIND отмечалась высокая приверженность пациентов терапии дулаглутидом

Удержание на терапии и приверженность к лечению

Медиана продолжительности наблюдения:	5.4 лет (интерактивный диапазон 5.1, 5.9)
Человеко-лет наблюдения:	51820
Финальный визит:	97.1%
Витальный статус:	99.7%
Приверженность лечению (время последующего наблюдения при применении препарата):	82.2% (83.1% для плацебо)
Прекращение терапии в связи с нежелательными явлениями:	9.1% (6.3% для плацебо)

После публикации результатов REWIND

эксперты ADA в 2019 г. обновили Стандарты терапии СД2,
● рекомендовав Трулинисти для терапии пациентов с СД 2
● как
● с установленным ССЗ, так и
с факторами сердечно-сосудистого риска ¹

«... dulaglutide showed superiority for MACE outcomes in large CVOTs; there was consistent benefit in the dulaglutide trial in patients with and without established ASCVD»

Мнение экспертов ADA/EASD об исследовании REWIND, декабрь 2019

Уровень доказательства для первичной профилактики в классе арГПП-1 самый сильный для дулаглутида, но недостаточный для других арГПП-1

- Самое большое число пациентов с СД 2 типа с сердечно-сосудистым риском, без установленного ранее сердечно-сосудистого заболевания (68,5%),
 - Самый большой период наблюдения (медиана 5.4 года).....
 - С целью снижения СС риска арГПП-1 могут быть рассмотрены у пациентов с СД 2 типа без установленного ССЗ в случае их высокого риска и независимо от исходного уровня HbA1c

Трулисити (входит в список ЖНВЛП): показания к применению¹

Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем

- в **монотерапии** у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний;
- в **комбинированной терапии** в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета;
- **для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений** (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний **без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания**;
- у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и **диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием** в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

ДОСТИЖДЕНИЕ ЦЕЛЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ



Среди всех доступных арГПП-1 дулаглутид делает терапию менее сложной для пациента

	Дулаглутид ^{1,2}	Эксенатид 1 р/нед ^{*4}	Эксенатид 2р/день ⁶	Семаглутид ⁸	Лираглутид ¹⁰
Частота инъекций	1 раз в нед.	1 раз в нед.	2 раза в день	1 раз в нед.	1 раз в день
Калибр иглы	29 ³	23 ⁵	29, 30, or 31 ⁷	32 ⁹	32 ¹¹
Одноразовая шприц-ручка	●	●			
Нет необходимости смешивания	●		●	●	●
Хранение в холодильнике	●	●	●	●	●
Невидимая игла	●	●			
Встроенная игла (не требует дополнительных расходов)	●	●		●	
Игла с автоматическим введением	●				
Не требуется специальная подготовка	●	●			
Нет необходимости подбора дозы	●	●			

*Exenatide also is available in vial/syringe and exenatide pen.
References: 1. Тинструкция по применению Трулисити]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company. 2. Trulicity [Instructions for Use]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company. 3. Data on file, Lilly Research Laboratories. 4. Bydureon [Summary of Product Characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB; 2018. 5. Bydureon BCISE [Prescribing Information]. Wilmington, DE:AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019. 6. Byetta [Summary of Product Characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB; 2019. 7. Byetta [Prescribing Information]. Wilmington, DE; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018. 8. Ozempic [Summary of Product Characteristics]. Bagsværd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2019. 9. Ozempic [Prescribing Information]. Bagsværd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2019. 10. Victoza [Summary of Product Characteristics]. Bagsværd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2018. 11. Liraglutide Injection. Novo Nordisk A/S. <https://www.victozaapro.com/dosing-and-device/once-daily-victoza-pen.html>. Accessed 11 September 2019.

Выводы:

- 1) Дулаглутид относится к инновационным сахароснижающим препаратам: длительнодействующий арГПП-1 на основе человеческого ГПП-1;
- 2) Дулаглутид в РКИ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность;
- 3) Уровень доказательства для первичной профилактики в классе арГПП-1 самый сильный для дулаглутида, но недостаточный для других арГПП-1;
- 4) Среди всех доступных арГПП-1 дулаглутид делает терапию менее сложной для пациента, следовательно увеличивает приверженность пациентов.

Краткая информация по применению препарата Трулисити

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ®

Международное (непатентованное) название: дулаглутид

Показания к применению: Препарат Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде: монотерапии у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний; комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета. Для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания: гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA); беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы; у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутита в данной возрастной группе). С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН I и II функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA).

Способ применения и дозы: Препарат Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендованная начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутита к текущей терапии метформином и/или пиоглитазоном прием метформина и/или пиоглитазона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутита к текущей терапии метформином и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутита к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительно самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутита не требуется. Дополнительный самоконтроль гликемии может потребоваться для коррекции дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформином, глимепиридом или метформином и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином плюс пиоглитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастрозофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. (Пострегистрационный опыт применения, *Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л. † Только для дулаглутита в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутита в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории.)

Форма выпуска: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприц. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной.

Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °C в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности 2 года.

Наименования и адреса производственных площадок: Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия С.П.А.», Италия Виа Грамски, 731-733, 50019 – Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия

Представительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05