

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СЕМАГЛУТИД — НОВАЯ ИННОВАЦИОННАЯ ОПЦИЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© М.В. Шестакова^{1*}, М.Ш. Шамхалова¹, Г.Р. Галстян¹, Л.А. Руюткина², Л.А. Суплотова³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

³Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Пероральный семаглутид — первый в классе агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, доступный в форме для приема внутрь. В рамках клинической программы (PIONEER) по изучению эффектов перорального семаглутида было продемонстрировано дозозависимое действие препарата, и в максимальной дозе 14 мг пероральный семаглутид снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на -1,4%, а массу тела — вплоть до 5 кг от исходных значений. Эффективность перорального семаглутида превосходила эмпаглифлозин 25 мг, лираглутид 1,8 мг и ситаглиптин 100 мг как по степени снижения уровня HbA_{1c}, так и по снижению массы тела, что было продемонстрировано в соответствующих исследованиях клинической программы. С точки зрения сердечно-сосудистых исходов пероральный семаглутид доказал свою безопасность. Пероральная форма имеет свои особенности применения, которые следует учитывать для максимальной эффективности препарата, так как эффективная концентрация препарата зависит от корректности выполнения этих условий. Препарат необходимо принимать ежедневно натощак, запивая половиной стакана воды, за полчаса до приема пищи или других препаратов. Наиболее частые нежелательные явления на терапии семаглутидом (тошнота, диарея и рвота), характерные для класса, носили транзиторный характер и, как правило, проявлялись при повышении дозы препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; пероральный семаглутид; гликемический контроль; сердечно-сосудистая безопасность

ORAL SEMAGLUTIDE: THE INNOVATION IN TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT

© Marina V. Shestakova^{1*}, Minara Sh. Shamkhalova¹, Gagik R. Galstyan¹, Ludmila A. Ruyatkina², Ludmila A. Suplotova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Oral semaglutide is the first-in-class glucagon-like peptide-1 receptor agonist available in the form of pills administered per os. PIONEER — the clinical trial program assessing the efficacy and safety of oral semaglutide — demonstrated the dose-dependent efficacy of the drug: the reduction of up to -1,4% in terms of glucose-lowering effects and the decrease of up to 5 kg in terms of weight loss. Moreover, oral semaglutide is superior in this regard compared to empagliflozin 25 mg, liraglutide 1,8 mg and sitagliptin 100 mg according to the dedicated trials of clinical program. From the cardiovascular perspective oral semaglutide has been proven to be safe. Therapeutic concentration of semaglutide in oral form is reached under several conditions: taking tablets on a daily basis in a fasting state with up to half a glass of water and waiting 30 minutes before drinking, eating, or taking other drugs. Most frequent adverse events were GLP-1 associated gastrointestinal reactions (nausea, vomiting and diarrhea), most of the events were transient and occurred generally during dose escalation.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; oral semaglutide; glycemic control; cardiovascular safety

Начиная с 2005 г. агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) стали признанным классом препаратов в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. Представители этого класса препаратов зарекомендовали себя в качестве эффективной патогенетической опции с позиции значимого сахароснижающего действия, благоприятного влияния на вес и низкого риска развития гипогликемических событий [2].

Помимо этого, российские и зарубежные рекомендации выделяют класс арГПП-1 наряду с классом ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) как предпочтительные препараты второй линии после метформина у пациентов, имеющих анамнез или высо-

кий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4]. Дополнительно в руководстве Американского Колледжа Кардиологов совместно с Американской Ассоциацией Сердца в отношении профилактики риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 выделяется преимущественное действие арГПП-1 в отношении атеросклеротических событий, в то время как иНГЛТ-2 влияют на хроническую сердечную недостаточность [5].

Метаанализ и результаты крупномасштабного проспективного наблюдательного исследования CAPTURE показали, что в структуре широкой популяции пациентов с СД2 около одной трети уже имеют в истории

болезни данные о сердечно-сосудистых катастрофах и неблагоприятных событиях атеросклеротического генеза [6, 7]. При этом известно, что с позиции гликемического контроля заболевания во всем мире только около половины пациентов с СД2 достигают целевых значений уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [8–10].

Несмотря на значительную потребность в назначении представителей современных классов сахароснижающих препаратов, как международные, так и российские данные свидетельствуют о низкой частоте их применения. Так, по анализу базы данных США только 5,4% пациентов с СД2 без ССЗ и 4,1% с ССЗ были назначены арГПП-1 [11]. В структуре сахароснижающей терапии, по данным Российского федерального регистра пациентов с СД2, назначение арГПП-1 не превышает 0,3% [12]. Более того, отсутствуют заметные различия по назначению кардиопротективных классов препаратов в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска пациентов.

Низкую частоту назначений арГПП-1 частично связывают с тем, что до настоящего времени все представители класса были доступны для применения в форме подкожных инъекций — путь введения, который, вероятно, менее предпочтителен для пациентов, особенно на ранних этапах заболевания. В 2019 г. в США был одобрен к применению уже зарекомендовавший себя представитель класса арГПП-1 — семаглутид, но уже в таблетированной форме для перорального приема [13]. Затем препарат был одобрен в Европе и Японии, а в апреле 2021 г. препарат прошел регистрацию на территории Российской Федерации [14].

В данном обзоре будут освещены ключевые особенности фармакологического профиля перорального семаглутида, а также данные, полученные в ходе исследований клинической программы препарата (PIONEER), совокупно включившей в себя около 9500 пациентов с СД2.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРОРАЛЬНОГО СЕМАГЛУТИДА

Семаглутид является высокомолекулярным (94% гомологии) рекомбинантным, длительно действующим аналогом человеческого ГПП-1. Возможность перорального применения данного арГПП-1 была достигнута за счет коформуляции с фармацевтически неактивным усилителем абсорбции — SNAC (соль натрия аминокaproиловой кислоты). Усилитель абсорбции за счет изменения локальной кислотности в желудке, а также увеличения проницаемости его слизистой защищает молекулы препарата от деградации пищеварительными ферментами и обеспечивает всасывание мономеров семаглутида через стенку желудка в системный кровоток [15, 16].

Ранние исследования второй фазы клинической программы показали, что, несмотря на длительный период полувыведения семаглутида (около недели), в связи с низкой биодоступностью пероральной формы ($\approx 1\%$) принимать препарат необходимо один раз в день. Более того, с учетом очевидной чувствительности препарата к любым факторам, оказывающим влияние на абсорбцию, было показано, что необходимо соблюдение определенных условий приема, чтобы обеспечить наименьшее влияние этих факторов [15].

Так, необходимо исключить наличие любых посторонних субстратов при применении перорального

семаглутида — будь то еда, напитки или другие препараты. Таблетку семаглутида рекомендуют принимать натощак минимум за 30 мин до еды, запивая чистой водой в объеме не более 120 мл (полстакана), так как в противном случае будет разбавляться его концентрация и нарушаться взаимоотношение активного и вспомогательного компонентов [15]. Концентрация вспомогательного компонента SNAC в составе также была подобрана для оптимизации биодоступности препарата. Было показано, что концентрация SNAC 300 мг обеспечивает наилучшее всасывание семаглутида, а повышение более 300 мг даже несколько снижает конечную концентрацию препарата в кровотоке. В этой связи не рекомендуют применение более одной таблетки перорального семаглутида, так как это может негативно сказаться на абсорбции препарата [17].

Несмотря на возможную вариабельность концентрации препарата, было продемонстрировано, что равновесная концентрация после ежедневного приема перорального семаглутида достигалась к концу первого месяца терапии [17]. В исследовании второй фазы по определению оптимальной дозы семаглутида в составе таблетки было показано, что хотя пероральное применение характеризуется низкой биодоступностью, с позиции клинической эффективности, безопасности и переносимости были достигнуты сопоставимые результаты между инъекционной и пероральной формой препарата [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

На основании исследований второй фазы в клиническую программу третьей фазы (PIONEER) были отобраны дозы 3 мг (инициирующая), 7 мг, 14 мг (терапевтические) перорального семаглутида для возможности поэтапной эскалации дозы препарата с целью нивелирования характерных для арГПП-1 диспептических явлений и достижения максимальной клинической эффективности. Применение перорального семаглутида у пациентов в рамках клинической программы осуществлялось в соответствии с вышеописанными условиями приема [18].

Данные клинической программы анализировались в соответствии с руководством международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для медицинского применения (ICN) с кодовым номером E9. Для расчета результатов были использованы две оценки эффектов, достигнутых в исследовании: оценка по стратегии терапии и оценка по эффективности препарата. Первая оценивала результат в каждой группе всех рандомизированных пациентов исследования независимо от того, назначались ли пациентам дополнительные препараты или они прекращали прием исследуемого препарата. В данном обзоре представлены результаты в соответствии со вторым способом оценки эффективности препарата, поскольку так результаты не скомпрометированы дополнительными терапевтическими интервенциями для лечения СД2 у пациентов, включенных в программу исследований (рис. 1) [19, 20].

Клиническая программа разработки перорального семаглутида состояла из 8 исследований третьей фазы и включила 9543 пациента. Было проведено исследование семаглутида в сравнении с плацебо в качестве монотерапии (PIONEER 1), в дополнение к инсулину (PIONEER 8) и у пациентов с нарушением функции почек

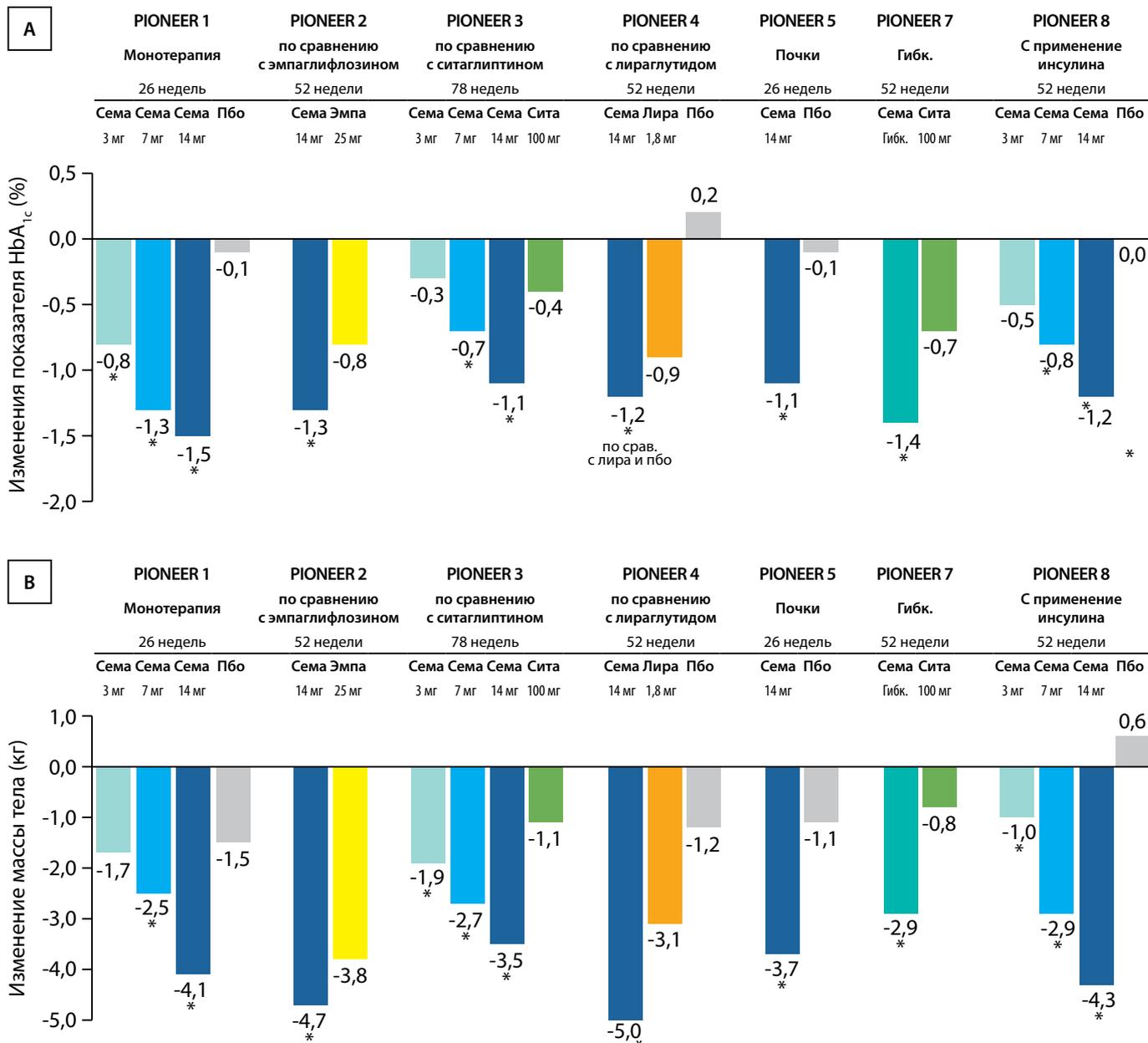


Рис. 1. Результаты анализа оценки эффективности препарата в исследованиях клинической программы PIONEER.

А — эффективность по влиянию на HbA_{1c}; Б — влияние препаратов на вес.

(PIONEER 5). Семаглутид также сравнивался с активным контролем, например, с ситаглиптином (PIONEER 3), эмпаглифлозином (PIONEER 2), лираглутидом (PIONEER 4). Было проведено сравнительное исследование гибкой дозы семаглутида с ситаглиптином (PIONEER 7). Основными конечными точками в исследованиях гликемиче-

ского контроля были степень снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), веса и процент достижения целей терапии. Клиническая программа включала также исследование сердечно-сосудистой безопасности (PIONEER 6).

Основные характеристика пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в программу PIONEER

Особенность / группа сравнения	Плацебо-контролируемые исследования			Исследования с активным контролем			
	PIONEER 1	PIONEER 5	PIONEER 8	PIONEER 4	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 7
	моно-	ХБП	инсулин	лира-	эмпа-	сита-	сита-
Пациенты, n	703	324	731	711	822	1864	504
Возраст, лет	55 (11)	70 (8)	61 (10)	56 (10)	58 (10)	58	57 (9,9)
Длительность СД2, лет	3,5 (4,9)	14 (8,0)	15 (8,1)	7,6 (5,5)	7,5 (6,1)	8,6	8,8 (6,2)
HbA _{1c} , %	8,0	8,0	8,2	8,0	8,1	8,3	8,3
Вес, кг	88,1	90,8	85,9	94,0	91,6	91,2	88,6

МОНОТЕРАПИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМ СЕМАГЛУТИДОМ

В исследовании PIONEER 1 оценивались эффективность и безопасность монотерапии пероральным семаглутидом в сравнении с плацебо у пациентов с СД2, находящихся только на диете в сочетании с физическими упражнениями. Совокупно в исследовании участвовали 703 пациента с некомпенсированным СД2 (HbA_{1c} 7–9%). Пациенты были распределены в 4 группы: 3 группы находились на терапии пероральным семаглутидом в дозах 3 мг, 7 мг, 14 мг соответственно; в 4-й группе пациенты принимали плацебо. По результатам 26 недель терапии скорректированная по плацебо разница снижения HbA_{1c} в группе семаглутида варьировала от -0,7% до -1,4% ($p < 0,001$ для всех доз). На фоне терапии семаглутидом 14 мг было продемонстрировано наиболее значимое снижение веса (на -2,3 кг большее снижение в сравнении с плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями были транзиторные диспептические явления средней и легкой степени тяжести — характерное явление для представителей класса арГПП-1 [21].

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В исследовании PIONEER 2 применение перорально семаглутида в дозе 14 мг сравнивалось с применением иНГЛТ-2 — эмпаглифлозином 25 мг. Исследование длилось 52 недели, и в нем принял участие 821 пациент. Средняя длительность СД2 составила примерно 7 лет, а исходный уровень HbA_{1c} около 8%, средний вес пациентов был 92 кг. На 26-й неделе терапии на фоне приема перорально семаглутида было отмечено значимое снижение HbA_{1c} (-1,4% против -0,9%, $p < 0,0001$). Что более существенно, значимая разница удерживалась и до завершения исследования на 52-й неделе (-1,3% против -0,8%, $p < 0,0001$). Около 72% пациентов в группе семаглутида достигли цели терапии по снижению $HbA_{1c} < 7%$ против 48% на терапии эмпаглифлозином. На фоне применения обоих препаратов было продемонстрировано снижение веса: на 26-й неделе снижение составило -4,2 кг и -3,8 кг на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином соответственно. Однако на терапии эмпаглифлозином дальнейшего снижения веса в ходе исследования не наблюдалось, в то время как у пациентов на фоне применения перорально семаглутида продолжалась дальнейшая коррекция массы тела (-4,7 кг против -3,8 кг, $p = 0,01$) [22].

В исследовании PIONEER 4 сравнение эффективности и безопасности перорально семаглутида 14 мг оценивалось против терапии инъекционным арГПП-1 — лираглутидом 1,8 мг. Исследование имело двойное заслепление с позиции приема препаратов: пациенты принимали препарат исследования и плацебо в соответствующей форме выпуска, а для целей полного контроля эффекта была введена группа полного плацебо. По завершении исследования в группе терапии семаглутидом было отмечено значимое превосходство как по снижению HbA_{1c} , так и по снижению веса в сравнении с лираглутидом и плацебо (снижение HbA_{1c} : -1,2%, -0,9% и 0,2% соответственно; веса: -5,0 кг, -3,1 кг и -1,2 кг соответственно). Как было отмечено ранее, частота нежелательных явлений на фоне терапии семаглутидом сопоставима с клас-

сом арГПП-1. В исследовании PIONEER 4 у пациентов на фоне терапии пероральным семаглутидом 14 мг был сходный профиль нежелательных явлений в сравнении с лираглутидом 1,8 мг с наиболее частым проявлением гастроинтестинальных реакций в виде тошноты, диареи или рвоты. Все явления имели среднюю или легкую степень тяжести и носили транзиторный характер, пик развития эпизодов тошноты приходился на 8-ю неделю с дальнейшим затуханием частоты этого явления [23].

В исследованиях PIONEER 3 и PIONEER 7 пероральный семаглутид в дозах 3, 7 и 14 мг сравнивался с терапией ситаглиптином 100 мг у пациентов, находящихся на терапии 1–2 сахароснижающими препаратами. Длительность СД2 составила около 9 лет, средний HbA_{1c} 8,3%, а масса тела — 90 кг.

Исследование PIONEER 3 длилось 78 недель и продемонстрировало, что к 26-й неделе уже была достигнута первичная конечная точка в отношении превосходства по снижению HbA_{1c} на фоне терапевтических доз семаглутида 7 мг (-1,1%) и 14 мг (-1,4%) в сравнении с ситаглиптином 100 мг. По завершении исследования к 78-й неделе преимущество терапевтических доз семаглутида над ситаглиптином сохранялось. К 78-й неделе также было продемонстрировано значимое снижение веса в группе семаглутида 3, 7 и 14 мг по сравнению с ситаглиптином 100 мг: -1,9, -2,2, -3,4 кг и -1,1 кг соответственно [24].

Другое исследование сравнения перорально семаглутида с ситаглиптином — PIONEER 7 — имело свои особенности. Хотя оно и было рандомизированным, но было приближено к реальной практике: исследование было открытым, дозу семаглутида пациентам повышали в зависимости от компенсации гликемии или переносимости препарата. Основной конечной точкой было достижение целей терапии — $HbA_{1c} < 7,0%$. Исследование также состояло из двух фаз по 52 нед. В первой фазе пациенты ($n = 504$) принимали препараты в соответствии с рандомизацией, во второй пациенты, находившиеся на терапии пероральным семаглутидом, продолжали прием, а пациенты из группы ситаглиптина были перерандомизированы в группу продолжающих прием ситаглиптина или переключающихся на терапию семаглутидом.

По завершении первой фазы исследования PIONEER 7 структура распределения доз семаглутида 3, 7 и 14 мг составила 10, 30 и 60% соответственно, что позволило 63% пациентов достигнуть $HbA_{1c} < 7%$ в сравнении с 23% на терапии ситаглиптином 100 мг. Средняя межгрупповая разница снижения HbA_{1c} составила -0,7%. Во второй фазе пациенты, находившиеся исходно на терапии семаглутидом, поддерживали устойчивый гликемический контроль вплоть до завершения исследования на 104-й неделе, к тому же демонстрировали дальнейшее снижение веса (-2,8 кг на 52-й неделе и -3,7 кг на 104-й неделе). Пациенты, которые оставались на терапии ситаглиптином 100 мг в период 52–104-й недели, демонстрировали повышение HbA_{1c} на +0,1%, в то время как у пациентов, переключившихся на семаглутид при распределении доз 13, 20 и 66 соответственно, была продемонстрирована тенденция на дальнейшее снижение HbA_{1c} -0,3%, притом большее число пациентов имело уровень $HbA_{1c} < 7,0%$ (53% против 29%) (рис. 2) [25, 26].

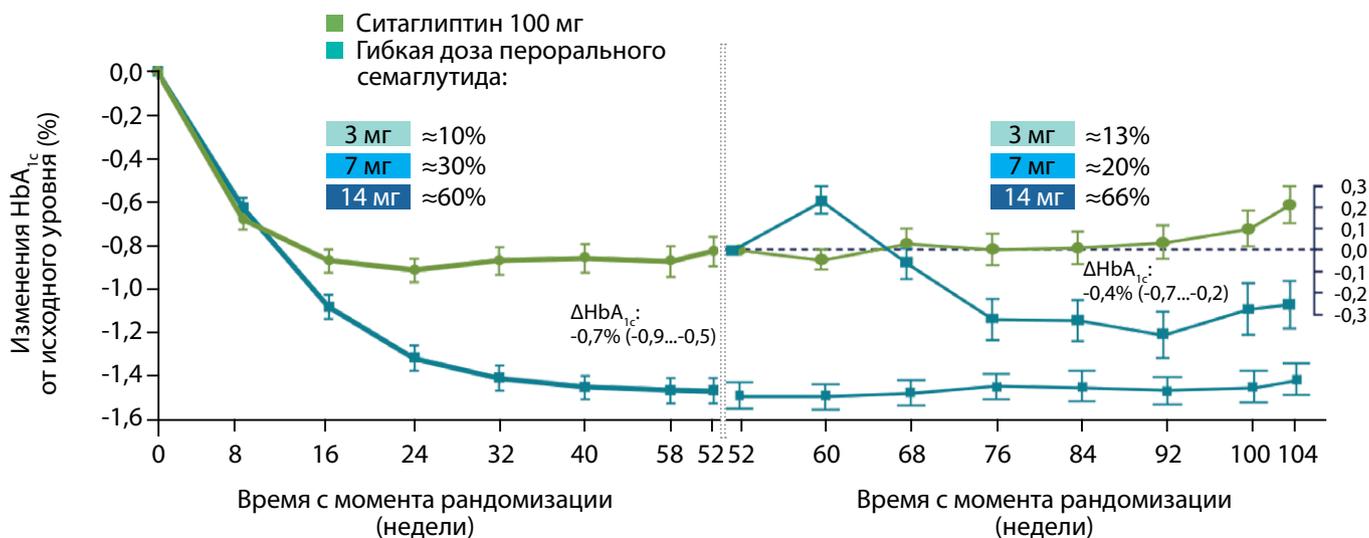


Рис. 2. Снижение уровня гликированного гемоглобина от исходного в исследовании PIONEER 7 при гибкой коррекции дозы семаглутида. Представлены обе фазы исследования с соответствующим распределением дозы семаглутида по завершении каждой из фаз.

ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В исследовании PIONEER 8 участвовали пациенты, находившиеся на инсулинотерапии. Они были несколько старше пациентов вышеупомянутых исследований, и средняя длительность СД2 составляла 15 лет. В исследовании оценивали эффективность терапии семаглутидом в дозах 3, 7 и 14 мг на фоне продолжающейся инсулинотерапии (с метформином или без него), также в исследовании была группа плацебо. В исследовании был рандомизирован 731 пациент в соотношении 1:1:1:1. Средняя исходная доза инсулина составляла около 60 Ед.

По результатам исследования было показано, что во всех группах терапии семаглутидом наблюдалось значимое изменение HbA_{1c}: -0,5, -1,0, -1,4% соответственно дозе. У большой доли пациентов удалось достичь целей терапии к окончанию исследования, в частности, достижение HbA_{1c} <6,5% было отмечено у 11,6, 19,5, 38,7 и 2,3% для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно. Также было продемонстрировано значимое снижение веса в группе терапии семаглутидом от -1,0 кг до -4,3 кг в сравнении с плацебо [27]. Эффективность терапии семаглутидом не зависела от исходного типа применяемого режима инсулина, будь то базальный, базис-болюсный или двухфазный режим [28].

Более того, дополнительная сахароснижающая терапия требовалась меньшей доле пациентов в группе семаглутида: 29,3, 18,1, 17,1 и 36,4% для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и с позиции интенсификации инсулина, она потребовалась 27,2, 17,6, 13,8 и 32,6 пациентов для 3, 7, 14 мг и плацебо соответственно [27]. Дополнительно на фоне терапии семаглутидом было отмечено в среднем снижение требуемой дозы инсулина на 2–9 Ед, в то время как среднее повышение дозы в группе плацебо составило 7–9 Ед [28].

Возможность применения перорального семаглутида оценивалась и у пациентов с различными коморбидными состояниями. В ранних фармакокинетических ис-

следованиях не было продемонстрировано значимого влияния на концентрацию семаглутида при нарушениях функции почек и печени [17, 29]. В этой связи коррекция дозы семаглутида при данных нарушениях не требуется.

Клиническая эффективность семаглутида при нарушении функции почек оценивалась в исследовании PIONEER 5. В это исследование были рандомизированы 324 пациента в возрасте 70 лет, с длительностью СД 2 14 лет и со средней расчётной скоростью клубочковой фильтрации 48 мл/мин/1,73 м². Пациенты находились на сопутствующей терапии метформином и/или производными сульфонилмочевины, на терапии базальным инсулином (с или без метформина). По результатам исследования на терапии семаглутидом в дозе 14 мг у пациентов с нарушением функции почек наблюдалось значимое снижение HbA_{1c} на -1,1% и снижение веса на -3,7 кг в сравнении с плацебо (-0,1% и -1,1 кг). Эффект терапии не зависел от исходной скорости клубочковой фильтрации. Также в исследовании отметили отсутствие негативного влияния семаглутида на фильтрационную способность почки и тенденцию по снижению показателя отношения альбумина к креатинину на фоне терапии [30].

Потенциальные особенности действия препарата на фоне коморбидных состояний могут определяться наличием заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и приёмом дополнительных препаратов. Было продемонстрировано, что наличие таких заболеваний, как хронических гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь не оказывает влияния на эффективную концентрацию семаглутида, соответственно, коррекции дозы у данной группы пациентов не требуется [31]. Дополнительно отдельно было отмечено отсутствие влияния приема ингибиторов протонной помпы (омепразола) на параметры концентрации перорального семаглутида. Однако в этом же анализе обратили внимание на некоторое повышение экспозиции левотироксина при одновременном приеме с пероральным семаглутидом. Соответственно, исследователи рекомендуют производить мониторинг параметров щитовидной железы в подобных клинических ситуациях [32].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО СЕМАГЛУТИДА

По завершении клинической программы был проведен обобщающий метаанализ общей клинической эффективности и безопасности семаглутида для приема внутрь в терапевтических дозах 7 мг и 14 мг. По результатам анализа по всем исследованиям PIONEER было получено, что в сравнении с плацебо семаглутид в среднем снижал HbA_{1c} на 1,04% (-1,26%, -0,83%), а в сравнении с любыми препаратами сравнения значимо превосходил их по эффекту на HbA_{1c} на дополнительные -0,33% (-0,46%, -0,21%). При этом по сравнению с любыми активными препаратами почти в 1,5 раза была выше вероятность достичь $HbA_{1c} < 7,0\%$. Влияние на вес также было более значимым как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с активными препаратами (-2,52 кг (-3,37 кг, -1,67 кг)). Риск любых нежелательных явлений (общий профиль безопасности, серьезные нежелательные явления, гипогликемии, панкреатит) в целом не отличался на фоне терапии семаглутидом, плацебо или активным контролем. Однако, как отмечено ранее, на фоне терапии семаглутидом была отмечена более высокая частота диспептических расстройств (тошнота примерно в 3 раза чаще, чем в группах сравнения) [33].

В других анализах оценивали влияние разных факторов на продемонстрированную эффективность семаглутида в клинической программе PIONEER. Было показано, что клиническая эффективность препарата дозозависимая, но не зависит от исходного профиля пациента, будь то раса [34], возраст [34], длительность СД 2 [36] или фоновая сахароснижающая терапия (метформин, производные сульфонилмочевины, иНГЛТ-2, инсулин или другие и их комбинации) [23].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Ранее семаглутид изучался на предмет сердечно-сосудистой безопасности в форме препарата для подкожного введения в исследовании SUSTAIN 6. Исследование продолжалось более 2 лет и обладало достаточной базой для демонстрации сердечно-сосудистого преимущества препарата. По результатам исследования SUSTAIN 6 было установлено, что добавление инъекционного семаглутида к стандарту терапии пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском приводило к снижению относительного риска наступления неблагоприятного исхода (MACE) на четверть по сравнению с плацебо [отношение рисков (ОР) 95% ДИ 0,74 (0,58–0,95)] [25]. Притом при последующих анализах было показано, что этот эффект был стабилен на протяжении всего исследования и не зависел ни от исходного сердечно-сосудистого риска или наличия микрососудистых осложнений в анамнезе, ни от длительности СД2, ни от других антропометрических характеристик включенных пациентов [28–31].

Несмотря на упомянутые результаты исследования SUSTAIN 6, в отношении семаглутида для перорального применения, как для всех новых препаратов, также должно было быть удовлетворено требование подтвердить отсутствие негативного действия препарата на сердечно-сосудистую систему [32]. Таким образом, в клинической программе перорального семаглутида отдельное

место заняло исследование сердечно-сосудистых исходов — PIONEER 6. Исследование имело сходный дизайн с SUSTAIN 6, но преследовало своей целью подтвердить безопасность препарата, поэтому было непродолжительным (меньше 16 мес) и не стремилось набрать достаточную мощность для доказательства преимущества. В исследование вошли 3183 пациента, около 85% пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, средний возраст составил 66 лет, а длительность СД2 — около 15 лет.

По результатам исследования PIONEER 6 было продемонстрировано, что пероральный семаглутид в дозе 14 мг был безопасен и численно снижал риск крупных сердечно-сосудистых катастроф на 21% [ОР 95% ДИ 0,79 (0,57–1,11), $p=0,2$]. В отношении вторичной конечной точки обращает на себя внимание то, что на фоне терапии пероральным семаглутидом снижался риск сердечно-сосудистой смерти [снижение на 51%; ОР 95% ДИ 0,49 (0,27–0,92), $p=0,03$]; а также соразмерно был ниже относительный риск смерти по любым причинам [снижение на 49%; ОР 95% ДИ 0,51 (0,51–0,84), $p=0,008$] (рис. 3) [33].

В дальнейшем, с учетом сходного дизайна SUSTAIN 6 и PIONEER 6, сопоставимости и однонаправленности полученных результатов, был проведен ряд совокупных анализов, включивших популяцию обоих исследований. Совокупная популяция объединенных данных составила 6480 участников. Было получено, что совокупный эффект семаглутида остается примерно в тех же рамках — на 24% снижение относительного риска MACE [ОР 95% ДИ 0,76 (0,62–0,92)]. При этом эффект опять же был однороден по подгруппам исходного сердечно-сосудистого риска [34].

Дополнительно, устойчивость результатов по совокупной популяции пациентов в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности семаглутида проанализировали с позиции классификации исходного риска в исследовании REWIND, в котором исследовалась безопасность дулаглутида у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. По результатам данного анализа в исследованиях с семаглутидом 2170 пациентов характеризовались как пациенты с факторами риска, а 4130 — с анамнезом ССЗ. Полученные данные свидетельствовали об однородном эффекте семаглутида у обеих групп пациентов [35].

Это было подтверждено в недавнем анализе, который также включал популяцию исследований SUSTAIN 6 и PIONEER 6. В этом анализе полностью сопоставили исходный профиль пациентов на терапии семаглутидом с исходным профилем пациентов на терапии дулаглутидом в исследовании REWIND. По результатам проведенного сбалансированного непрямого анализа было получено, что 2633 пациента на терапии семаглутидом для подкожного применения и 2491 пациент на терапии пероральным семаглутидом удовлетворяли исходному профилю сердечно-сосудистого анамнеза пациентов в исследовании REWIND. Было показано, что в подобной популяции пациентов на терапии семаглутидом в сравнении с плацебо снижался риск MACE на 33% ($p < 0,001$), а в сравнении с дулаглутидом — на 24% [ОР 95% ДИ 0,76 (0,58–0,99), $p=0,04$] [36].

Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых преимуществ перорального семаглутида изучается

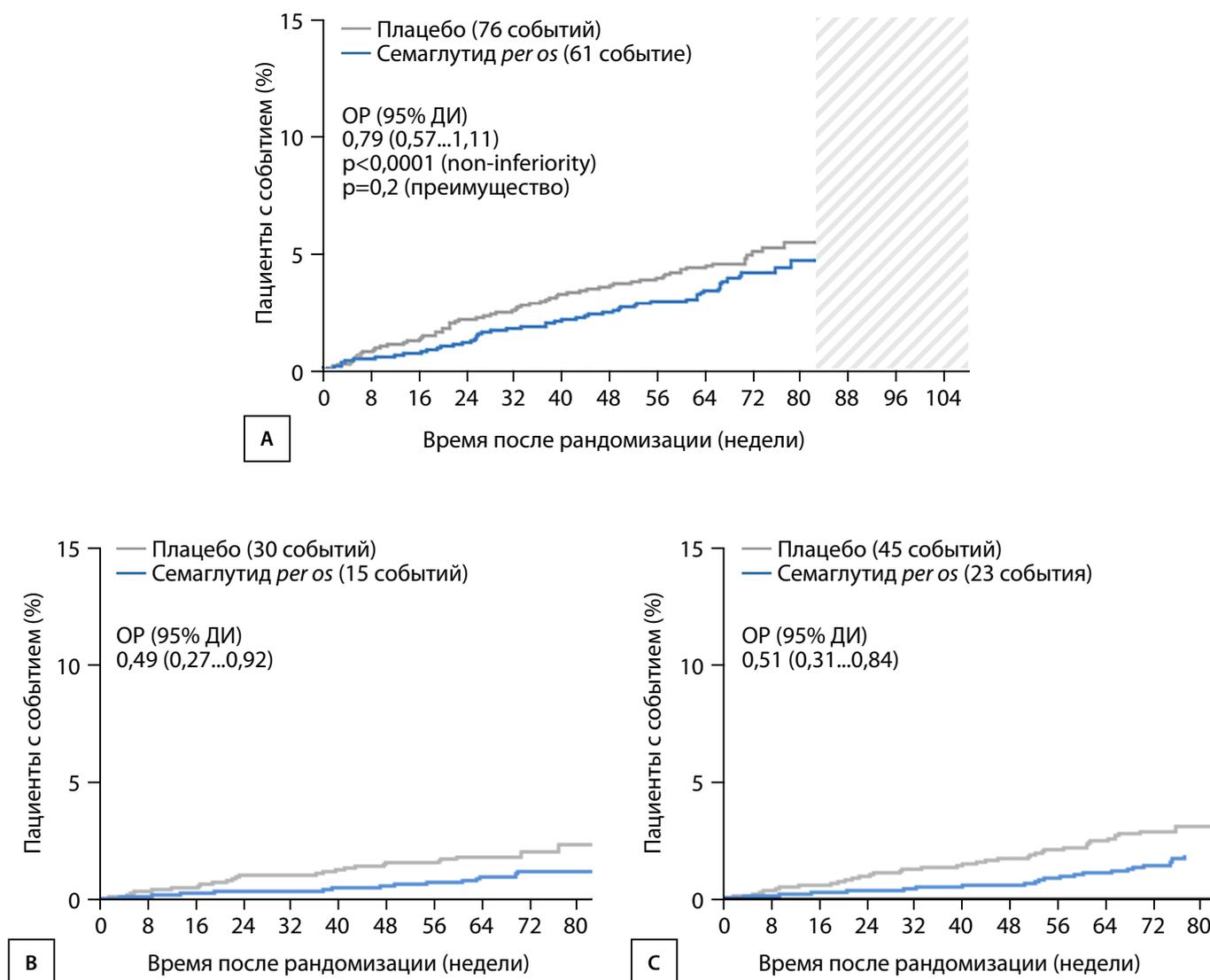


Рис. 3. Время до первого комбинированного исхода крупных сердечно-сосудистых событий.

А — кривые Каплана-Мейера по времени наступления MACE [комбинированного крупного сердечно-сосудистого события — сердечно-сосудистой смерти, инсульта без смертельного исхода, инфаркта без смертельного исхода]. В — частота сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

в крупномасштабном исследовании SOUL: совокупная популяция — 9650 пациентов, продолжительность 5 лет (NCT03914326). Результаты исследования будут представлены ближе к 2025 г. [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом нарастающего числа пациентов с СД2 и бремени, которое ложится как на пациентов, так и на врачебное сообщество, необходимо шире внедрять терапевтические опции, отраженные в клинических рекомендациях всего мира. Появление перорального семаглутида знаменует собой новый этап, так как предоставляет возможность более раннего назначения арГПП-1, доказавших свою значимую клиническую эффективность.

Данные клинической программы PIONEER подтверждают значимое преимущество перорального семаглутида перед другими сахароснижающими препаратами, влияние препарата на вес, а также его профиль безопасности.

Вероятно, семаглутид в форме таблеток позволит преодолеть барьер инъекционного назначения арГПП-1.

Однако стоит помнить об особенностях как самого препарата, так и класса в целом, и настраивать пациентов в отношении соблюдения режима применения перорального семаглутида как с позиции достижения максимальной клинической эффективности, так и с учетом скорости титрации дозы для определения ее переносимости.

Важно помнить, что это первый арГПП-1, доступный в форме таблеток, и для корректного полного всасывания препарат необходимо принимать натощак, запивая половиной стакана воды за 30 мин до еды или приема других препаратов. Пациентам необходимо разъяснять, что ожидаемые эффекты тошноты могут возникать при инициации и эскалации терапии и что эти явления носят временный характер.

С учетом современных рекомендаций расширения использования арГПП-1 у разных профилей пациентов, наличие пероральной формы семаглутида при соблюдении вышеописанных условий поможет расширить успешную практику применения этих препаратов (или препаратов этого класса) на ранних этапах заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Написание обзора выполнено без привлечения финансирования со стороны третьих лиц

Конфликт интересов. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Рюаткина Л.А., Суплотова Л.А. получили вознаграждение за участие в научных докладах компании Ново Нордиск и других фармацевтических компаний. Все авторы статьи принимали участие в клинической программе разработки перорального семаглутида, а также в экспертном совете, посвященном клиническому внедрению препарата. Подготовка статьи выполнена при поддержке компании Ново Нордиск.

Шестакова Марина Владимировна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шамхалова Минара Шамхаловна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Галстян Гагик Радикович, — редактирование и финальное утверждение рукописи; Рюаткина Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Суплотова Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Участие авторов. Шестакова Марина Владимировна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шамхалова Минара Шамхаловна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Галстян Гагик Радикович, — редактирование и финальное утверждение рукописи; Рюаткина Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи; Суплотова Людмила Александровна — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rodbard HW. The Clinical Impact of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Focus on the Long-Acting Analogs. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(S2):S2-33-S2-41. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0103>
- Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(6):R211-R234. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(S1):S98-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Mosenzon O, et al. CAPTURE: a cross-sectional study of the contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Abstract # 158 (Conference proceedings). 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468-475. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0985>
- Gagliardino JJ, Atanasov PK, Chan JCN, et al. Resource use associated with type 2 diabetes in Africa, the Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey: results from the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000297>
- Shestakova M, et al. *Epidemiology of diabetes in Russian Federation: What has changed over 2007-2019 yr?* Abstract #339 (Conference proceedings). 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, et al. Antidiabetic treatment patterns and specialty care utilization among patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):54. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0699-7>
- Vikulova O, et al. *Glucose lowering medications use according to cardiac complications in patients with type 2 diabetes in real clinical practice.* Abstract # 890. (Conference proceedings) 56th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), ELECTR NETWORK. 2020.
- Rybelsus. Prescribing information. Novo Nordisk Inc; 2020. [Internet]. Accessed April 20, 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf
- Ребелсак®. ЛП-006910. [Internet]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5906891a-6bf5-4eda-9ddf-982fe3d32f4b&t=
- Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467):eaar7047. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
- Brayden DJ, Gleeson J, Walsh EG. A head-to-head multi-parametric high content analysis of a series of medium chain fatty acid intestinal permeation enhancers in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;88(3):830-839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.10.008>
- Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(6):781-791. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4>
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2017;318(15):1460. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14752>
- fda.gov [Internet]. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM582738.pdf>. (Ссылка активна на июнь 2021 года).
- Aroda VR, Saugstrup T, Buse JB, et al. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(10):2203-2210. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13804>
- Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
- Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
- Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
- Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. *JAMA.* 2019;321(15):1466-1480. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
- Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-539. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)
- Buse JB, Bode BW, Mertens A, et al. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8:e001649. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001649>
- Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>

28. Pratley RE, Crowley MJ, Gislum M, et al. Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses. *Diabetes Ther.* 2021;12(4):1099-1116. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00994-9>
29. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1314-1323. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1131>
30. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-527. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
31. Meier JJ, Granhall C, Hoefelmann U, et al. 1013-P: Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019;68(S1):1013-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-1013-P>
32. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(8):869-877. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1488965>
33. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108656>
34. Desouza C, Amod A, Kallenbach K, et al. 930-P: Efficacy of Oral Semaglutide According to Race: An Exploratory Subgroup Analysis of the PIONEER Trial Program. *Diabetes.* 2020;69(S1):930-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-930-P>
35. Aroda VR, Bauer R, Hertz CL, et al. 932-P: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide by Baseline Age in the PIONEER Clinical Trial Program. *Diabetes.* 2020;69(S1):932-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-932-P>
36. Haluzik M, et al. *Efficacy of oral semaglutide according to diabetes duration: an exploratory subgroup analysis of the PIONEER trial programme.* (Conference proceedings). Abstract # 890. EASD 2019. Barcelona.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
38. Jodar E, Seufert J, Damgaard LH, et al. SUSTAIN 6: a post-hoc analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes over time in subjects with type 2 diabetes. *European Heart Journal.* 2017;38(1):3910. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.3910>
39. Verma S, Bain SC, Honoré JB, et al. Impact of microvascular disease on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(11):2193-2198. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14140>
40. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(7):1745-1751. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13698>
41. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>
42. fda.gov [Internet]. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71297/download>.
43. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
44. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(3):442-451. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13955>
45. Verma S, Fainberg U, Husain M, et al. Applying rewind cvd criteria to SUSTAIN 6 and PIONEER 6: an exploratory analysis of CV outcomes with semaglutide. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1922. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)32549-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)32549-3)
46. Evans LM, Mellbin L, Johansen P, Lawson J, Paine A, Sandberg A. A population-adjusted indirect comparison of cardiovascular benefits of once-weekly subcutaneous semaglutide and dulaglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes, with or without established cardiovascular disease. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(3). doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.259>
47. clinicaltrials.gov [Internet]. A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL). [cited 2021 May 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, [Ludmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, e-mail: suplotoval@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А. Пероральный семаглутид — новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 273-281. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12790>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Galsyan GR, Ruyankina LA, Suplotova LA. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):273-281. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12790>