

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ СЕМАГЛУТИДОМ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ PIONEER 1, 2, 3



© М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ВВЕДЕНИЕ.** Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются препаратами, комплексно воздействующими на различные аспекты сахарного диабета 2 типа. С учетом того, что препараты класса арГПП-1 по структуре являются пептидными препаратами, доставка лекарственной субстанции в организм до недавнего времени была возможна только инъекционным способом. На основе исследовательской программы PIONEER в 2019 г. впервые в мире была одобрена пероральная форма семаглутида, с 2021 г. препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации (РФ). Однако необходимо учитывать, что в разных популяциях могут отличаться как патофизиология развития сахарного диабета, так и подходы к терапии, в связи с чем могут быть продемонстрированы разные эффективность и безопасность новой формы препарата. По этой причине, по возможности, необходимо проводить оценку ответа на терапию в разных популяциях. В данной публикации представлены результаты субанализа эффективности и безопасности перорального семаглутида у пациентов из РФ.

**ЦЕЛЬ.** Целью настоящего анализа явилось оценить эффективность и безопасность перорального семаглутида у пациентов из РФ, принимавших участие в программе разработки препарата, и оценить сопоставимость этих данных с общей популяцией пациентов программы для определения применимости данных в отношении российских участников.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В анализ были включены пациенты из исследований PIONEER 1, 2, 3: 150 пациентов — в изучаемой когорте из РФ и 1956 пациентов — в когорте общей популяции пациентов. В анализе оценивались влияние перорального семаглутида в сравнении с компараторами на уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), массу тела, а также сопоставимость межгрупповых различий когорты пациентов из РФ и остальных пациентов. Аналогично рассмотрена частота нежелательных явлений в двух когортах.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** По результатам анализа снижение уровня  $HbA_{1c}$  на фоне применения перорального семаглутида было численно сопоставимым в обеих когортах анализа. Анализ отличий российской когорты от остальной популяции в отношении межгрупповой разницы  $HbA_{1c}$  выявил различия в исследовании PIONEER 1 ( $p=0,0268$ ). Этот эффект, по-видимому, был продиктован нивелированием результата за счет существенного ответа на лечение в группе пациентов из РФ, находившихся в группе плацебо. В более долгосрочных исследованиях PIONEER 2 и 3 эта находка подтверждена не была ( $p=0,7459$  и  $p=0,4906$  по окончании исследований соответственно). В отношении массы тела наблюдалось численно большее ее снижение у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией; однако статистически значимое различие между двумя когортами не достигнуто ( $p>0,05$ ). Отмечена меньшая частота репортированных нежелательных явлений у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** По результатам анализа пероральный семаглутид демонстрировал не меньшую эффективность и безопасность у российских пациентов в сравнении с общей популяцией участников клинической программы.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* пероральный семаглутид; российские пациенты; PIONEER; подгрупповой анализ

## EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SEMAGLUTIDE IN RUSSIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: SUBGROUP ANALYSIS OF PIONEER 1, 2, 3 TRIALS

© Minara Sh. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**INTRODUCTION.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are the treatment options with comprehensive action on different aspects of type 2 diabetes. Due to its peptide nature GLP-1 RAs, until recent time the delivery of these agents into patients' organism was via injectable devices. In 2019, the first time in history oral semaglutide was registered based on the results of PIONEER clinical trial program, since 2021 this drug is available in Russia. However, the pathophysiology of type 2 diabetes and local treatment approaches may differ in different populations; this can lead to the differences in the efficacy and safety of newly registered drug. Therefore, it is necessary to evaluate the response in different populations. In this paper we report the result of subanalysis of efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients.

**OBJECTIVE.** The aim of this analysis is to evaluate efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients, who participated in semaglutide clinical development program, as well as to evaluate consistency and applicability of the results obtained from global population in that program.



**MATERIALS AND METHODS.** Patients from PIONEER 1, 2, 3 were included in the analysis: 150 patients from Russian, 1956 — the rest patients from these trials. Reductions in HbA<sub>1c</sub> and body weight were analyzed in both cohorts, and treatment differences were tested for interaction. Similarly, the rate of adverse events was analyzed.

**RESULTS.** Reduction in HbA<sub>1c</sub> in oral semaglutide arms in both cohorts showed numerically similar and consistent result. Interaction test showed statistical difference in PIONEER 1 data ( $p=0.0268$ ) — the effect was due to diminishing influence of substantial response in placebo arm in Russian cohort. In longer-term trials (PIONEER 2 and 3) this finding was not confirmed ( $p=0.7459$  and  $p=0.4906$ , respectively). In regard to body weight reduction there were more numerically pronounced results in Russian cohort compared to global population; although statistical significance were not reached in any of the trial ( $p>0.05$ ). There was lower rate of reported adverse events in Russian patients compared to the rest cohort.

**CONCLUSION.** This analysis showed similar efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients compared to global population of patients from clinical program.

**KEYWORDS:** oral semaglutide; Russian patients; PIONEER; subgroup analysis

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одна из 10 основных причин смерти во всем мире, причем заболеваемость среди пациентов в возрасте до 60 лет стабильно растет, что имеет серьезные экономические последствия. СД2 ассоциируется с повышенной смертностью, худшим качеством жизни, связанным со здоровьем, а также коморбидными клиническими состояниями, такими как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые ложатся существенным бременем на систему здравоохранения. При этом ожирение — один из главных факторов риска развития СД2, а его распространенность у пациентов с СД2, по некоторым данным, может в 3 раза превышать таковую в общей популяции. Ожирение, в свою очередь, увеличивает риск смерти у пациентов с СД2, а потеря массы тела может привести к ремиссии СД2 у пациентов с ожирением и отсутствию необходимости приема противодиабетических препаратов. В связи с этим целесообразно применение антидиабетических препаратов, способствующих снижению массы тела [1–9].

Одним из классов современных сахароснижающих препаратов, комплексно воздействующих на различные аспекты СД2, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Они представляют собой класс сахароснижающих препаратов, действие которых направлено на восстановление инкретиновой функции у пациентов с СД2, за счет чего они индуцируют опосредованную глюкозой стимуляцию секреции инсулина, уменьшают высвобождение глюкагона, снижают выработку глюкозы в печени, задерживают опорожнение желудка, регулируют метаболизм жировой ткани и повышают чувство сытости, а также улучшают параметры факторов риска развития ССЗ [10–13].

Препараты класса арГПП-1 рекомендованы в дополнение к метформину в составе сахароснижающей терапии у пациентов с ожирением, риском гипогликемий, ССЗ, хронической болезнью почек, так как обладают доказанными преимуществами в указанных клинических ситуациях [14].

С учетом того, что арГПП-1 по структуре являются пептидными препаратами, доставка лекарственной субстанции в организм до недавнего времени была возможна только инъекционным способом. Однако СД2 является хроническим заболеванием, требующим продолжительного лечения, а пациенты предпочитают

пероральные препараты ввиду удобства их применения. Кроме того, часть пациентов испытывают тревогу относительно инъекций как таковых [15]. В связи с этим выпуск пероральных форм препаратов может улучшить показатели приверженности терапии [16].

Доставка препаратов пептидной природы, таких как арГПП-1, связана с необходимостью учитывать деградацию протеолитическими ферментами и плохой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [17]. Для достижения адекватной биодоступности пероральной формы подобных препаратов было предложено изучить возможное влияние усилителя абсорбции, вспомогательного вещества — N-[8-(2-гидроксibenзоил)аминокаприлат] натрия (SNAc) — производного жирной кислоты, которое противодействует ферментативной деградации за счет местного буферного эффекта и способствует абсорбции препарата. Среди представителей класса арГПП-1 был выбран семаглутид — препарат, ранее продемонстрировавший свое клиническое преимущество, а также обладающий свойствами, удовлетворяющими условиям возможности пероральной формы: относительно малый размер молекулы среди представителей класса и длительный период полувыведения [18].

Клиническая эффективность и безопасность семаглутида в инъекционной форме были установлены в рамках программы исследований фазы III SUSTAIN [19–28]. Фармакокинетические характеристики пероральной формы семаглутида были установлены у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 [29], а на основании результатов исследования фазы II были выбраны три дозы препарата для перорального применения в рамках клинических исследований фазы III: 3, 7 и 14 мг [30]. Пероральная форма семаглутида была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2019 г. на основе исследований фазы III программы PIONEER, в которых оценивали эффективность и безопасность семаглутида по сравнению с плацебо или другими активными лекарственными препаратами, применяемыми в терапии СД2 [31]. В дальнейшем были показаны в целом сходные профили эффективности и безопасности двух форм препарата.

Таким образом, семаглутид является единственным представителем класса арГПП-1, одобренным для терапии СД2 в форме раствора для подкожных инъекций и таблеток [32–34]. Предполагается, что пероральная форма

способствует удобству и повышению приверженности терапии у пациентов, а также станет альтернативой, позволяющей достичь целевых показателей гликемии, особенно у пациентов, которые по тем или иным причинам испытывают трудности с применением инъекционных форм [34].

В то же время необходимо учитывать, что в разных популяциях могут быть продемонстрированы разная эффективность и безопасность новой формы препарата. В связи с этим **целью настоящего анализа** была оценка эффективности и безопасности пероральной формы семаглутида в российских клинических условиях на основании анализа подгрупп исследований PIONEER 1, 2, 3 с фокусом на клиническую ценность, сопоставимости этих данных с общей популяцией пациентов программы для определения применимости данных в отношении российских участников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГРАММЫ PIONEER

### PIONEER 1

Исследование PIONEER 1 — 26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проведенное в 9 странах [35]. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности семаглутида в качестве монотерапии по сравнению с плацебо.

В исследование были рандомизированы пациенты с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) 7,0–9,5% (53–80 ммоль/моль), которые исходно получали исключительно диетотерапию в сочетании с физическими упражнениями. Ключевыми критериями исключения были прием любых противодиабетических препаратов в течение 90 дней до скринингового визита, пролиферативная ретинопатия или макулопатия, требующая неотложного лечения, личный или семейный анамнез медуллярной карциномы щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, панкреатит в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для приема семаглутида в дозах 3, 7, 14 мг перорально или плацебо соответственно.

Первичной конечной точкой было изменение  $HbA_{1c}$  от исходного уровня до 26-й недели. Подтверждающей вторичной конечной точкой было изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Также вторичными конечными точками были изменения в показателях контроля глюкозы [уровни глюкозы в плазме натощак (ГПН), С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, профиль самоконтроля глюкозы в крови и достижение целевого уровня  $HbA_{1c}$  <7% или ≤6,5%] и достижение потери массы тела не менее 5 или 10%, а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и липидов натощак от исходного уровня до 26-й недели. Конечными точками безопасности были количество нежелательных явлений (НЯ) и количество тяжелых эпизодов симптоматической гипогликемии или эпизодов гипогликемии, подтвержденных анализом крови до 31 недели. В рамках анализа безопасности оценивали показатели жизненно важных функций и иных лабораторных показателей.

В исследовании участвовали 703 пациента, примерно половину из них составили женщины, средний возраст участников был равен 55 годам. Средняя продолжительность СД2 составила 3,5 года, средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,8 кг/м<sup>2</sup>, средний  $HbA_{1c}$  — 8,0%.

Прием всех доз семаглутида привел к клинически значимому и превосходящему снижению уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо. Скорректированные с поправкой на плацебо оценочные различия на 26-й неделе для семаглутида в дозах 3, 7 и 14 мг составили -0,7% (95% доверительный интервал – ДИ -0,9–-0,5), -1,2% (95% ДИ -1,5–-1,0) и -1,4% (95% ДИ -1,7–-1,2) соответственно ( $p < 0,001$  для всех групп). При этом пациенты, принимавшие семаглутид, чаще достигали целевых показателей  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой плацебо. Было выявлено значительное влияние семаглутида на снижение массы тела по сравнению с плацебо, при этом значимо больше пациентов достигли снижения массы тела не менее чем на 5% при приеме семаглутида в дозах 7 и 14 мг: 28,7 и 44,3 пациентов соответственно.

В целом частота НЯ и серьезных НЯ была сравнима в группах семаглутида и плацебо. Наиболее частыми НЯ были тошнота и диарея: о тошноте сообщали от 5,1% до 16% в разных группах семаглутида (в группе плацебо — 5,6%), причем НЯ были легкими или умеренными и преходящими. О диарее сообщали от 5,1 до 8,6% пациентов в группах семаглутида и 2,2% в группе плацебо. Таким образом, у пациентов с СД2 монотерапия семаглутидом в таблетированной форме продемонстрировала свою эффективность и безопасность.

### PIONEER 2

Открытое рандомизированное исследование PIONEER 2 было проведено в 12 странах в течение 52 нед [36]. Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности семаглутида и эмпаглифлозина у пациентов с СД2, находящихся на терапии метформином.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема семаглутида 14 мг или эмпаглифлозина 25 мг. В исследовании участвовали взрослые пациенты с СД2 и  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0–10,5%, которые получали стабильную дозу метформина (≥1500 мг/сут или максимально переносимую). Ключевые критерии исключения соответствовали таковым в исследовании PIONEER 1.

Первичной конечной точкой было изменение  $HbA_{1c}$  от исходного уровня до 26-й недели. Подтверждающей вторичной конечной точкой было изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Ключевые вторичные конечные точки включали изменения от исходного уровня до 52-й недели  $HbA_{1c}$ , массы тела, а также изменения ГПН, профиля самоконтроля глюкозы крови, С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, индексов НОМА-IR, НОМА-В, СРБ (%), ИМТ, окружности талии и липидного профиля натощак от исходного уровня до 26 и 52 нед. Конечными точками безопасности были НЯ, возникшие при лечении, частота тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемических эпизодов согласно классификации Американской диабетической ассоциацией (ADA) (уровень глюкозы в крови <3,1 ммоль/л) и изменения по сравнению

с исходным уровнем частоты сердечных сокращений, артериального давления и других клинических и лабораторных оценок.

В исследовании участвовал 821 пациент: 411 — в группе семаглутида, 410 — в группе эмпаглифлозина, из них исследование завершили 400 и 387 пациентов соответственно. Пероральный прием семаглутида обеспечил значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с эмпаглифлозином на 26-й неделе: -1,4% против -0,9%,  $p < 0,0001$ . Аналогичные результаты были продемонстрированы на 52-й неделе исследования ( $p < 0,0001$ ). Прием семаглутида также обеспечивал лучший результат в отношении потери массы тела на 52-й неделе по сравнению с эмпаглифлозином: -4,7 против -3,8 кг,  $p = 0,0114$ .

Общее количество НЯ и доля пациентов, сообщивших о НЯ, были сопоставимы в группах, а большинство событий классифицировались как легкой или умеренной степени тяжести. В группе семаглутида у меньшего числа пациентов регистрировали серьезные НЯ. При этом наиболее частым НЯ в группе семаглутида была тошнота, однако ее частота не превышала 10% в любой отрезок времени.

### PIONEER 3

PIONEER 3 — 78-недельное рандомизированное двойное слепое с двойным маскированием исследование фазы IIIa с активным контролем в параллельных группах, проведенное в 14 странах [37]. Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и долгосрочной безопасности семаглутида и ситаглиптина в дополнение к терапии метформином с препаратами сульфонилмочевины (СМ) или без них у пациентов с СД2.

В исследовании участвовали взрослые пациенты с СД2 с  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0–10,5%, принимавшие стабильную дозу метформина ± производные СМ. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1:1 для приема семаглутида в дозах 3, 7 и 14 мг или ситаглиптина 100 мг соответственно в течение 78 нед.

Первичной конечной точкой было изменение  $HbA_{1c}$ , ключевой вторичной конечной точкой — изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Все дополнительные вторичные конечные точки оценивались на 26, 52 и 78-й неделях. Они включали изменения по сравнению с исходными значениями уровней  $HbA_{1c}$ , массы тела, ГПН, профиля самоконтроля глюкозы в крови, ИМТ, окружности талии и липидного профиля, а также ряд дополнительных лабораторных и инструментально оцениваемых показателей. Безопасность оценивали по количеству НЯ, количеству тяжелых или подтвержденных анализом эпизодов симптоматической гипогликемии, частоте изменения лабораторных параметров, жизненно важных функций, результатам обследования глаз (на 52 и 78-й неделях), а также появлению антител к семаглутиду.

Завершили исследование 1758 пациентов. В группах семаглутида в дозах 7 и 14 мг/сут по сравнению с ситаглиптином отмечали значимое снижение  $HbA_{1c}$  от исходного уровня до 26-й недели: разница -0,3% (95% ДИ -0,4–0,1) и -0,5% (95% ДИ -0,6–0,4) соответственно,  $p < 0,001$  для обеих доз). К 26-й неделе также отмече-

но значимое снижение массы тела для доз семаглутида 7 и 14 мг/сут: -1,6 кг (95% ДИ -2,0–-1,1 кг) и -2,5 кг (95% ДИ от -3,0–-2,0 кг) соответственно,  $p < 0,001$  для обеих доз.

Общая доля пациентов хотя бы с одним НЯ во время лечения была сопоставима для всех групп лечения, при этом наиболее частыми были НЯ со стороны ЖКТ в группе семаглутида 14 мг/сут. Наиболее распространенной в группах семаглутида 7 и 14 мг/сут была тошнота: 13,4 и 15,1% соответственно, в группе семаглутида 3 мг/сут — 7,3%, в группе ситаглиптина — 6,9%.

### Субанализ данных пациентов из Российской Федерации

Настоящее исследование явилось субанализом исследований PIONEER 1, 2, 3 с целью оценки эффективности и безопасности пероральной формы семаглутида у пациентов из Российской Федерации (РФ) в сравнении с результатами, полученными в остальной популяции (пациенты не из РФ, далее — общая популяция).

В анализ были включены данные 150 пациентов из РФ, которые сравнивали с данными 1956 пациентов остальной популяции исследований. Был проведен анализ соответствия результатов, полученных в российской популяции, в зависимости от временной точки.

Для субанализа были отобраны данные пациентов, принимавших семаглутид в дозе 14 мг/сут: 42 пациента из исследования PIONEER 1, 60 — из исследования PIONEER 2, 48 — из исследования PIONEER 3. Для оценки результатов были экстрагированы данные по исследованиям в соответствии с группами пациентов из РФ и общей популяции. Исходные характеристики пациентов рассматривались в качестве непрерывных переменных. В расчет были взяты данные к концу исследования по оценке эффективности терапии (без необходимости или до момента экстренной терапии). Изменения оцениваемых параметров от исходного уровня были проанализированы с использованием смешанной линейной модели для повторных измерений с терапией, подгруппой и взаимодействием между терапией и подгруппой в качестве категориальных фиксированных эффектов и исходного значения в качестве ковариаты.

Первичной конечной точкой эффективности была разница в изменении  $HbA_{1c}$ . Вторичной конечной точкой эффективности было изменение массы тела от исходной. Р-значения не представлены для точек эффективности, так как исходно не запланированы и не проводилась коррекция на множественность сравнения. В дальнейшем был проведен тест взаимодействия эффекта терапии между двумя подгруппами в отношении параметров  $HbA_{1c}$  и массы тела в каждом из оцениваемых в исследованиях временных отрезков. Результаты теста были представлены в качестве нескорректированного двустороннего р-значения для взаимодействия ( $p$  for interaction): значения  $p > 0,05$  принимались в качестве отсутствия разницы между результатами, полученными у пациентов из РФ, и результатами, полученными в общей популяции.

Дополнительными конечными точками безопасности были доля пациентов с НЯ, приведшими к прекращению приема препарата, а также частота НЯ со стороны ЖКТ, выраженная в частоте НЯ на 100 лет приема препарата.



## РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА ДАННЫХ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

На рис. 1 представлены графики по изменению  $HbA_{1c}$  и массы тела в исследовании PIONEER 1, а также анализ взаимодействия результатов. Можно отметить, что исходные уровни  $HbA_{1c}$  в российской и общей популяциях были сопоставимы: в обеих популяциях в группе семаглутида исходный уровень  $HbA_{1c}$  был равен 8,0%, а в группе плацебо — 7,9%.

В то же время длительность СД2 в российской популяции как в контрольной группе, так и в группе активного лечения была меньше: 2,6 против 3,5 года в группе семаглутида и 0,8 против 3,7 года в группе плацебо. Необходимо учитывать данное обстоятельство, так как оно может влиять на полученные результаты. Так, в российской популяции разница в снижении  $HbA_{1c}$  между группами (семаглутида и плацебо) к 26-й неделе лечения была значимо меньше по сравнению с таковой в общей популяции: -0,7% (95% ДИ -1,4--0,1) против -1,5% (95% ДИ -1,8--1,3) при  $p=0,0268$ . Также следует учитывать отсутствие коррекции на множественные сравнения, что может влиять на значимость этих результатов.

Масса тела и ИМТ в российской популяции как в контрольной группе, так и в группе семаглутида были больше по сравнению с общей популяцией, однако изменения массы тела значимо не отличались между разными популяциями. Так, в когорте пациентов из РФ разница в снижении массы тела (группы семаглутида и плацебо) к 26-й неделе составила -2,5 кг (95% ДИ -4,8--0,2), тогда как в общей популяции данный показатель был равен -2,8 кг (95% ДИ -3,7--1,9) при  $p=0,8051$  (рис. 1).

В исследовании PIONEER 2, в котором сравнивали эффективность и безопасность семаглутида 14 мг/сут и эмпаглифлозина 25 мг/сут, не было выявлено значимых отличий между российской и общей популяциями (рис. 2).

Необходимо также отметить некоторую разницу между когортой пациентов из РФ и общей когортой пациентов. Так, в группе семаглутида в российской популяции исходный уровень  $HbA_{1c}$  был равен 8,4%, средняя про-

должительность СД2 — 4,2 года, средняя масса тела — 97 кг, а ИМТ — 35 кг/м<sup>2</sup>. При этом в общей популяции данные показатели были равны соответственно 8,1%, 7,4 года, 92 кг и 33 кг/м<sup>2</sup>. В группе эмпаглифлозина среди пациентов из РФ исходный уровень  $HbA_{1c}$  был равен 8,5%, средняя продолжительность СД2 — 6,8 года, масса тела — 93 кг, ИМТ — 35 кг/м<sup>2</sup>. В общей же популяции соответствующие показатели были равны 8,1%, 7,8 года, 91 кг и 33 кг/м<sup>2</sup> соответственно. Таким образом, можно отметить, что показатели массы тела, ИМТ и уровня  $HbA_{1c}$  в российской популяции численно выше по сравнению с таковыми в общей популяции, при этом продолжительность СД2 — меньше.

Средняя разница в снижении  $HbA_{1c}$  в российской популяции составила -0,5% (95% ДИ -0,9--0,0), а в общей популяции — -0,6% (95% ДИ -0,7--0,4) ( $p$  взаимодействия = 0,7115). Аналогичные результаты были получены для разницы в снижении массы тела: -0,6 кг против -0,5 кг ( $p$  взаимодействия = 0,8971). Разницы в полученных результатах по конечным точкам эффективности к 52-й неделе исследования также не наблюдалось (рис. 2).

В исследовании PIONEER 3 оценивали эффективность и безопасность семаглутида 14 мг/сут по сравнению с ситаглиптином 100 мг/сут. Между российской и общей популяциями в исследовании также наблюдалась разница в исходных характеристиках (рис. 3): продолжительность СД2 в российской популяции была меньше, а масса тела и ИМТ — больше как в группе семаглутида, так и в группе ситаглиптина.

Значимых отличий между конечными точками эффективности к 26, 52 и 78-й неделям исследования зарегистрировано не было (рис. 3). Так, отличие в снижении  $HbA_{1c}$  между группами семаглутида и ситаглиптина в российской популяции к 26-й неделе составило -0,1% (95% ДИ -0,7--0,4), а в общей популяции — -0,6% (95% ДИ -0,8--0,5) ( $p$  взаимодействия = 0,0650). К 52-й неделе исследования средняя разница по этому показателю в российской и общей популяциях составила соответственно -0,6 и -0,7%

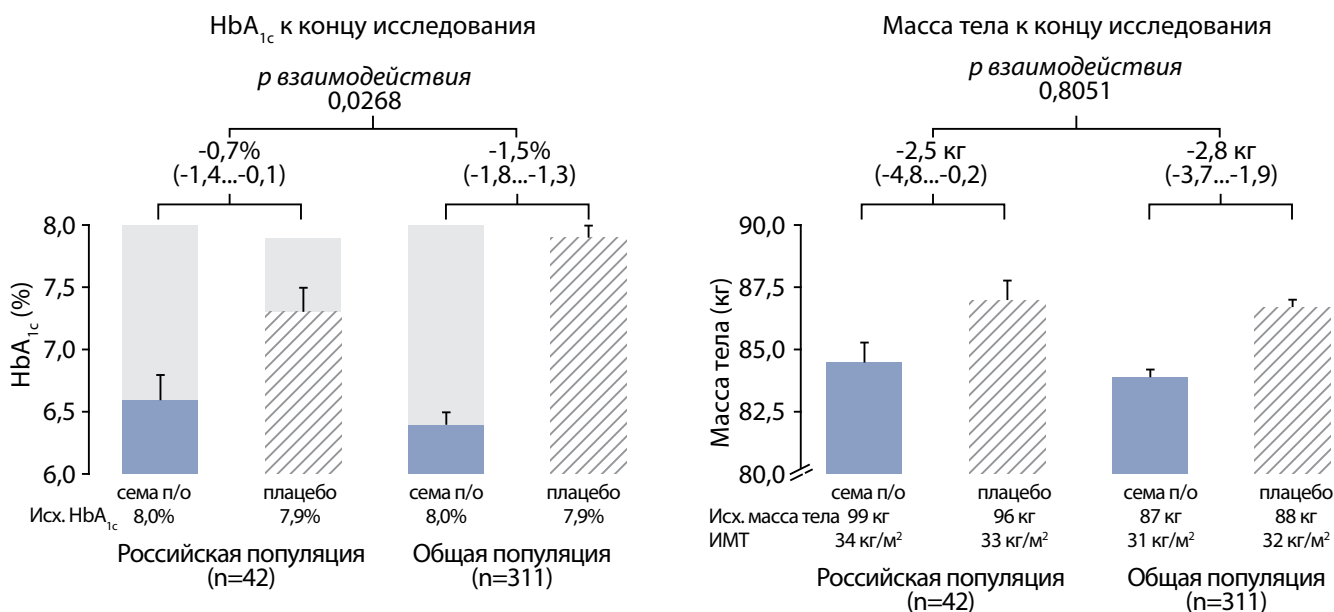


Рисунок 1. Результаты исследования PIONEER 1: изменения к 26-й неделе лечения по сравнению с плацебо.

Примечание. Сема — семаглутид.

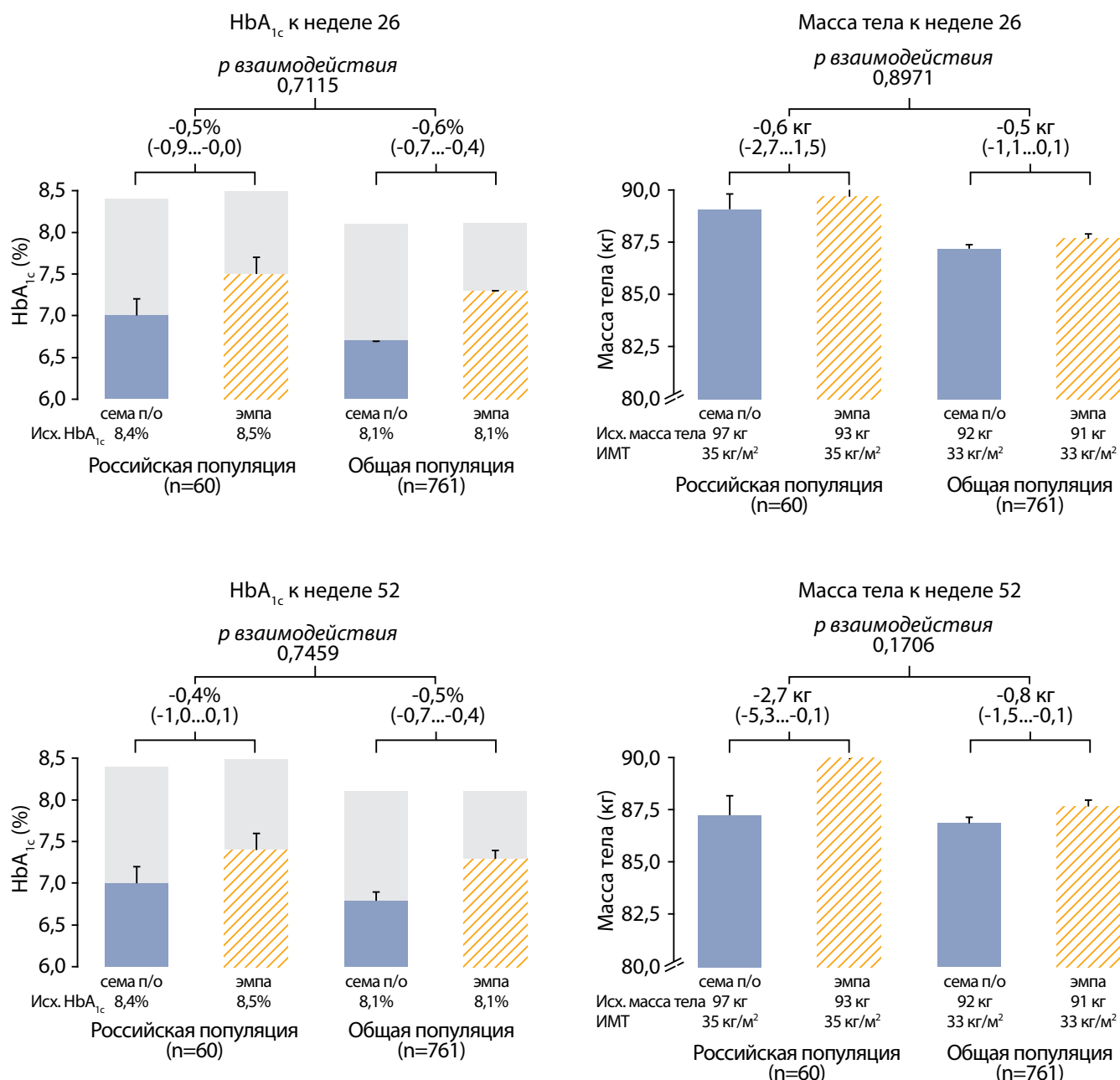


Рисунок 2. Результаты исследования PIONEER 2: изменения к 26-й и 52-й неделям лечения по сравнению с эмпаглифлозином.

Примечание. Сема — семаглутид, эмпа — эмпаглифлозин.

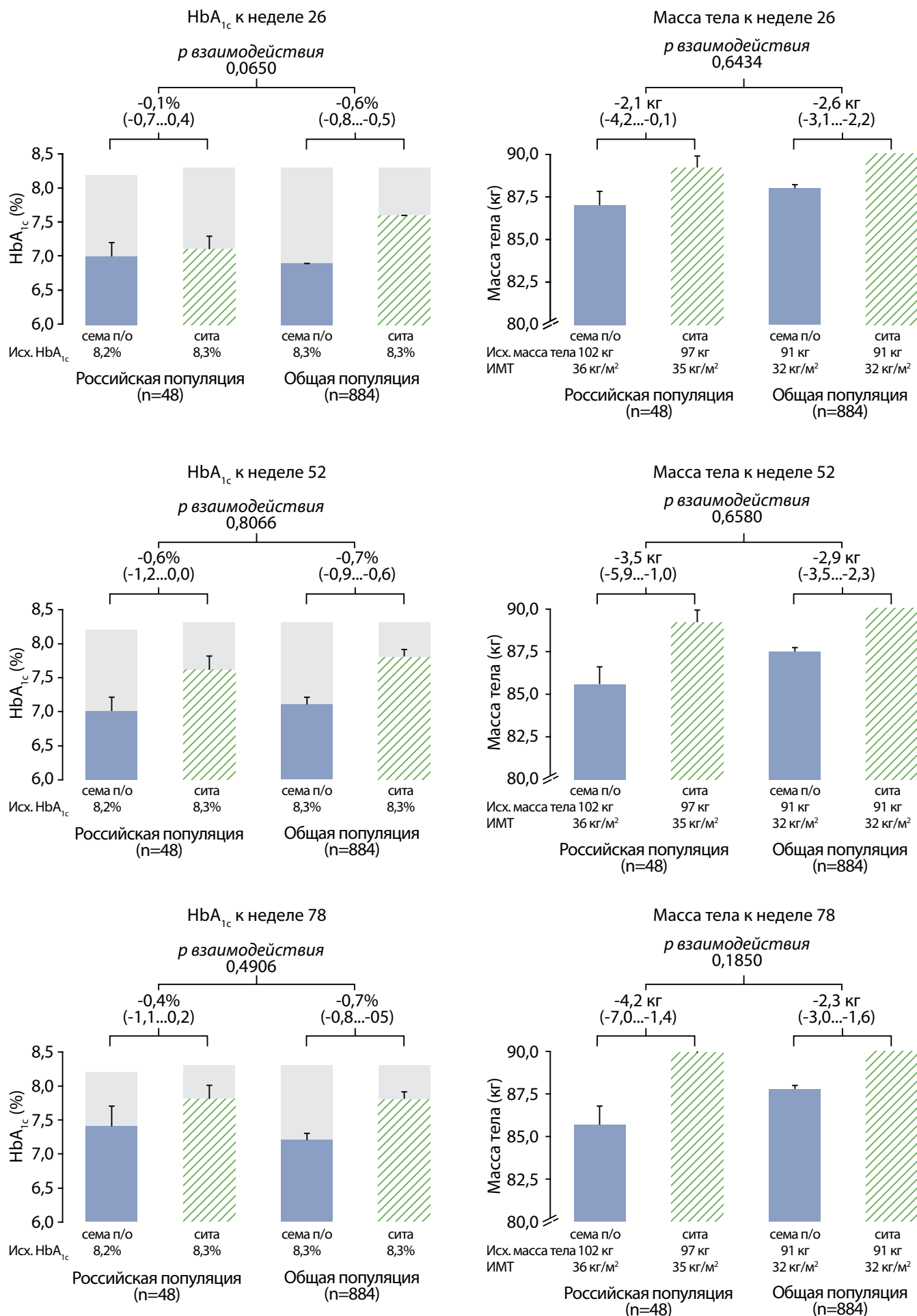
(*p* взаимодействия = 0,8066, а к 78-й неделе — -0,4 и -0,7% (*p* взаимодействия = 0,4906). Аналогичные результаты были получены для массы тела к 26, 52 и 78-й неделям исследования.

Примечательно, что в российской популяции исследований программы PIONEER частота НЯ была ниже, чем в общей популяции (рис. 4). Доля пациентов с НЯ на фоне приема семаглутида, приведшими к прекращению лечения, также была ниже у пациентов из РФ: 0% против 8% в исследовании PIONEER 1, 3% по сравнению с 11% в исследовании PIONEER 2 и 5% по сравнению с 12% в исследовании PIONEER 3. Частота НЯ со стороны ЖКТ в российской популяции также была ниже по сравнению с общей популяцией: 8 против 129 случаев на 100 лет приема в PIONEER 1, 26 против 90 случаев на 100 лет приема в PIONEER 2, 3 против 77 случаев на 100 лет приема в PIONEER 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

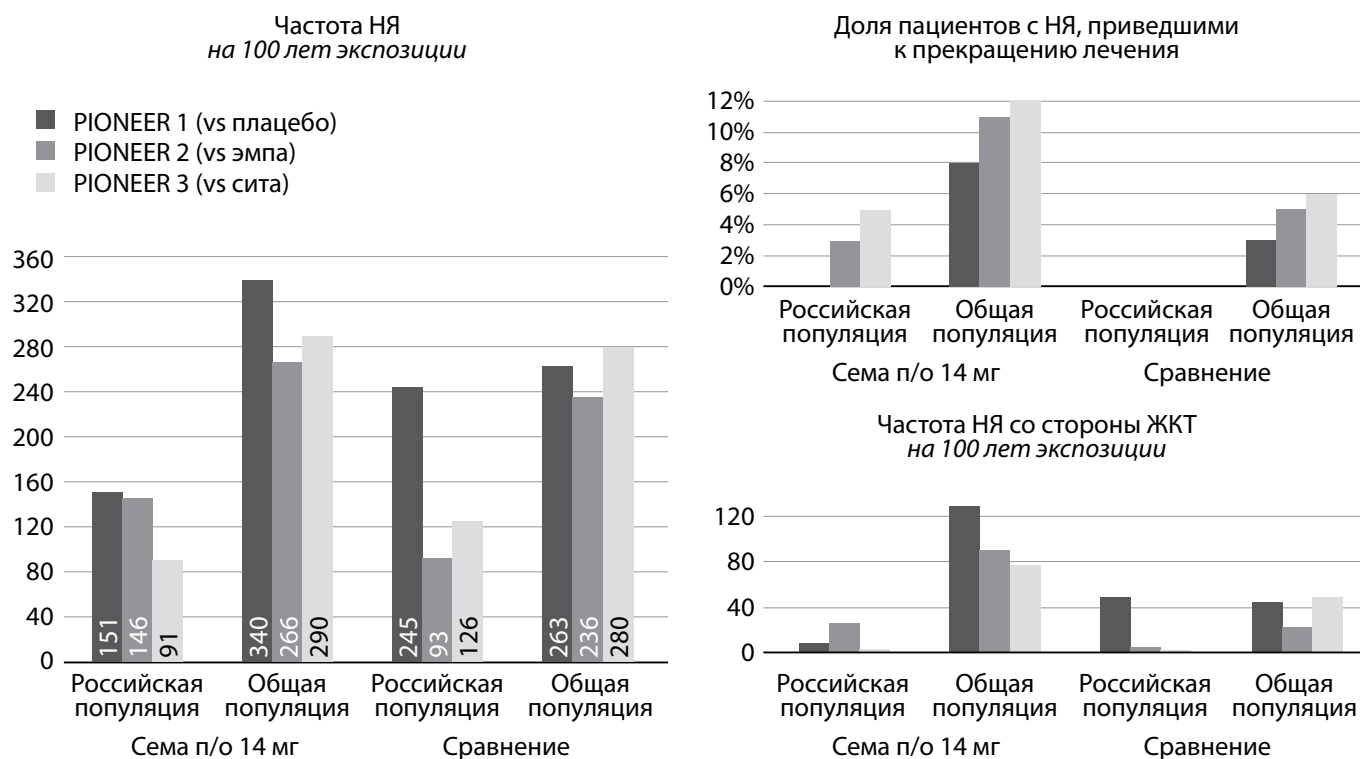
Результаты клинических исследований в реальных условиях показывают, что риск развития осложнений СД2 можно снизить за счет обеспечения устойчивого гликемического контроля [38, 39]. Однако достижение и поддержание оптимальных уровней гликемии остаются сложной задачей для многих пациентов, несмотря на успехи последних лет в лечении СД2 и увеличение доступности новых классов антидиабетических препаратов. Так, по данным исследования с участием 28 315 пациентов, около половины пациентов с СД2 не могли достигнуть целевого показателя HbA<sub>1c</sub> в течение 10 лет после установления диагноза: средний процент времени с уровнем HbA<sub>1c</sub> ≥7% составил 40% в первые 2 года и 61% после 6–10 лет [40].

Причинами недостижения оптимального гликемического контроля могут быть сложная патофизиология



**Рисунок 3.** Результаты исследования PIONEER 3: изменения к 26, 52 и 78-й неделям лечения по сравнению с ситаглиптином.

**Примечание.** Сема — семаглутид, сита — ситаглиптин.



**Рисунок 4.** Результаты безопасности в исследованиях PIONEER 1, 2, 3 в российской и общей популяциях.

**Примечание.** НЯ — нежелательные явления, сема — семаглутид, эмпа — эмпаглифлозин, сита — ситаглиптин.

СД2, терапевтическая инерция, которая приводит к задержке интенсификации лечения, недостаточное изменение образа жизни, а также недостаточная приверженность лечению [41–43]. Большинству пациентов сначала рекомендуется принимать метформин, однако при неоптимальном контроле спустя 3–6 мес требуется интенсификация лечения с помощью других препаратов, и выбор таких агентов должен производиться с учетом индивидуальных потребностей пациента [41, 42].

Препараты класса арГПП-1 обладают значительным эффектом в отношении контроля гликемии и других метаболических параметров у пациентов с СД2. Семаглутид, представитель класса арГПП-1, продемонстрировал свое клиническое преимущество в плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях клинических программ SUSTAIN и PIONEER.

В настоящем исследовании были проанализированы данные российской популяции по сравнению с данными общей популяции исследований PIONEER 1, PIONEER 2 и PIONEER 3. Пациенты из РФ составили около 7% общей популяции программы исследований, и, как было показано, их исходный уровень  $HbA_{1c}$  был сопоставим с исходными характеристиками пациентов общей популяции, однако несколько отличались исходная масса тела и, соответственно, ИМТ: в российской популяции значения зачастую были больше по сравнению с общей популяцией. В то же время средняя продолжительность заболевания пациентов из РФ была меньше.

В целом семаглутид показал сравнимую эффективность в когорте пациентов из РФ и в когорте общей популяции: практически во всех случаях значимых отличий по оцениваемым конечным точкам эффективности между популяциями не наблюдалось ( $p$  взаимодействия  $>0,05$ ).

Значимые отличия в снижении  $HbA_{1c}$  в двух когортах были зарегистрированы исключительно в исследовании PIONEER 1 (семаглутид 14 мг vs плацебо):  $-0,7\%$  в когорте пациентов из РФ и  $-1,5\%$  в общей популяции ( $p=0,0268$ ). При этом степень снижения  $HbA_{1c}$  в группе семаглутида у пациентов из РФ была сопоставима с таковой у пациентов общей популяции ( $-1,3\%$  и  $-1,6\%$  соответственно). Однако была отмечена статистическая разница между когортами из-за разницы эффекта по снижению  $HbA_{1c}$  у пациентов в группах плацебо: в российской когорте в группе плацебо было отмечено большее снижение уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой плацебо общей популяции ( $-0,6\%$  и  $-0,1\%$  соответственно), что несколько нивелировало результат, достигнутый в российской когорте в группе приема перорального семаглутида. Этот эффект в группе плацебо пациентов из РФ, вероятно, связан со значительно меньшей продолжительностью СД2 ( $<10$  мес) по сравнению с остальными пациентами (около 3 лет). Известно, что эффект плацебо (в данном случае в дополнение к фоновой диетотерапии и физическим нагрузкам) в рамках клинических исследований может иметь большее воздействие у пациентов, которые находятся только в начале своего заболевания, в связи с чем они могут в большей степени отвечать на все интервенции клинического исследования в краткосрочной перспективе.

В исследовании PIONEER 2 (пероральный семаглутид 14 мг vs эмпаглифлозин 25 мг) межгрупповая разница  $HbA_{1c}$  в пользу семаглутида составила у пациентов из РФ и пациентов общей популяции соответственно: к 26-й неделе —  $-0,5\%$  и  $-0,6\%$  ( $p=0,7115$ ), к 52-й неделе —  $-0,4\%$  и  $-0,5\%$  ( $p=0,7459$ ). А в исследовании PIONEER 3 (пероральный семаглутид 14 мг vs ситаглиптин 100 мг) межгрупповая разница  $HbA_{1c}$  в пользу семаглутида составила аналогично: к 26-й неделе —  $-0,1\%$  и  $-0,6\%$  ( $p=0,0650$ ), к 52-й неделе —  $-0,6\%$  и  $-0,7\%$  ( $p=0,8066$ ) и к 78-й неделе —  $-0,4\%$  и  $-0,7\%$  ( $p=0,4906$ ).



Снижение массы тела было показано во всех группах семаглутида, и данные были сопоставимы между подгруппами в разных исследованиях. Здесь стоит еще раз отметить, что пациенты из РФ имели в среднем большую массу тела, в связи с чем, вероятно, имелся, с одной стороны, больший уровень инсулинорезистентности, с другой — большая масса тела могла оказать некоторое влияние на фармакокинетику семаглутида. Как следствие, возможно, из-за этого пациенты из РФ могли демонстрировать незначительно меньший ответ на терапию в отношении показателей углеводного обмена. Интересно, что пациенты из РФ имели минимальный эффект на массу тела в ответ на интервенции в группах сравнения (PIONEER 1 — плацебо, PIONEER 2 — ингибитор натрийглюкозного транспортера 2 типа, PIONEER 3 — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа). Это, с учетом исходно большей массы тела пациентов из РФ, приводило к численно более выраженным результатам в отношении абсолютных значений снижения массы тела по сравнению с общей популяцией, например, в PIONEER 2 — -2,7 кг против -0,8 кг, в PIONEER 3 — -4,2 кг против -2,3 кг соответственно когортам из РФ и общей популяции. Однако с учетом малой выборки в российской когорте результаты не могли достигнуть номинальной статистической значимости различий между когортами данного анализа, и, таким образом, можно лишь говорить о том, что прием семаглутида приводил к значимому снижению массы тела в равной степени как среди пациентов из РФ, так и пациентов из других стран.

При оценке общего профиля безопасности в российской популяции не было зарегистрировано неизвестных или непредвиденных НЯ. Однако стоит отметить, что как в целом, так и в отношении НЯ, присущих классу аргПП-1, отмечалась тенденция к меньшей частоте событий у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией. Возможно, это связано с малым числом пациентов в российской когорте. Частично это может быть связано с региональными особенностями репортирования НЯ как со стороны исследователей, так и со стороны пациентов.

В завершение стоит подчеркнуть, что рассмотренные представленные данные исходно не планировались в дизайне клинической программы PIONEER и, соответственно, статистическое сравнение в данном анализе не обладает достаточной мощностью, в связи с чем результаты, полученные у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией, должны трактоваться только с точки зрения поискового характера данного анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал соответствие и однонаправленный эффект от применения перорального семаглутида в двух когортах пациентов. Это подтверждает возможность обобщения результатов международных исследований клинической программы PIONEER, полученных на сегодняшний день, для российской популяции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Благодарность.** Анализ, представленный здесь, был подготовлен при участии компании «Ново Нордиск». Мы благодарим пациентов, принявших участие в исследованиях, а также исследователей и команду отдела клинических исследований, вовлеченных в проведение исследований. В дополнение мы благодарим команду биостатистики «Ново Нордиск» за помощь в извлечении и анализе данных.

**Конфликт интересов.** Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. получали вознаграждение за участие в научных докладах компании «Ново Нордиск» и других фармацевтических компаний. Авторы статьи принимали участие в клинической программе разработки перорального семаглутида. Подготовка статьи выполнена при поддержке компании «Ново Нордиск».

**Участие авторов.** Команда «Ново Нордиск» — экстракция данных и первичный анализ данных, подготовка черновой рукописи; Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шамхалова М.Ш. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы внесли значимый вклад в интерпретацию данных, подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Atlas 9th edition and other resources n.d. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [cited September 7, 2021].
2. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения // *Сахарный Диабет*. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 270-278. [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):270-278. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.2337/DC16-S009>
3. Gomes M de B, Giannella Neto D, Mendonça E de, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):136-144. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100019>
4. Kwon Y, Kim HJ, Park S, et al. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168247. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0168247>
5. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI and Mortality in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Comparison With Age- and Sex-Matched Control Subjects From the General Population. *Diabetes Care*. 2018;41(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1309>
6. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, et al. Body-Mass Index and Mortality among Adults with Incident Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;370(3):233-244. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304501>
7. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
8. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Body weight reduction to avoid the excess risk of type 2 diabetes. *Br J Gen Pract*. 2012;62(599):e411-e414. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp12X649098>
9. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(1):44-58. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>
10. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
11. 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>

12. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2014;27(2):100-112. doi: <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.100>
13. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, et al. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):5-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>
14. 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 AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
15. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016;38(7):1653-1664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.05.009>
16. Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):277-289. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0>
17. Mahato RI, Narang AS, Thoma L, Miller DD. Emerging Trends in Oral Delivery of Peptide and Protein Drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2003;20(2-3):153-214. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i23.30>
18. 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):153-214. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
19. Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251-260. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
20. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
21. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-266. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
22. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, mul. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-366. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
23. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-2301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
24. 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>
25. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
26. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834-844. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
27. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
28. Capehorn MS, Catarig A-M, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
29. 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>
30. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, et al. 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>
31. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes | FDA n.d. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes> [cited September 24, 2021].
32. RYBELSUS® (семаглутид), таблетки. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата n.d. [RYBELSUS® (semaglutide), tabletki. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata n.d. (In Russ.)].
33. OZEMPI® (семаглутид), раствор для подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата n.d. [OZEMPI® (semaglutid), rastvor dlya podkozhnogo vvedeniya. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata n.d. (In Russ.)].
34. Nauck MA, Meier JJ. Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):500-502. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30182-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30182-2)
35. 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>
36. 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>
37. 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. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
38. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-412. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
39. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
40. An J, Nichols GA, Qian L, et al. Time in suboptimal glycemic control over 10 years for patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020;34(8):107607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107607>
41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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 (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
42. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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 (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
43. Davies MJ, Bianchi C, Del Prato S. Use of incretin-based medications: what do current international recommendations suggest with respect to GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors? *Metabolism.* 2020;107(2):154242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154242>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [**Minara S. Shamkhalova**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: [shamkhalova@mail.ru](mailto:shamkhalova@mail.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Эффективность и безопасность терапии пероральным семаглутидом российских пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: подгрупповой анализ исследований PIONEER 1, 2, 3 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 204-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12941>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shamkhalova MSh, Shestakova MV. Efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of PIONEER 1, 2, 3 trials. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):204-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12941>