REVIEW

Дулаглутид – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в неделю в моно- и комбинированной терапии СД 2 типа: обзор программы клинических исследований AWARD

© М.В. Шестакова[1], Е.А. Юдович[2]

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
[2]ООО «Лилли Фарма», Москва

Целью данного обзора было описать разработку и строение молекулы агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) дулаглутида, особенности его фармакокинетики и фармакодинамики, а также программу клинических исследований. Мы провели несистематический обзор программы рандомизированных клинических исследований 3-й фазы AWARD, в которой изучалось применение дулаглутида в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (от англ. Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – «Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутида] при сахарном диабете»).

Дулаглутид является препаратом группы агонистов рецепторов ГПП-1, сахароснижающее действие которого реализуется через воздействие на инкретиновую систему. Равновесные концентрации дулаглутида в плазме достигаются через 2–4 недели при введении препарата 1 раз в неделю. В клинических исследованиях AWARD 1–6 принимали участие пациенты с СД2, использующие разные схемы терапии: от диеты и изменения образа жизни, моно- и комбинированной пероральной сахароснижающей терапии и до инсулинотерапии. Степень снижения HbA_{1c} (основного показателя эффективности терапии) от исходного уровня в первичной конечной точке на фоне применения дулаглутида в целом зависела от дозы препарата и была значимо больше, чем на фоне применения активных препаратов сравнения и плацебо (AWARD 1–5) либо характеризовалась не меньшей эффективностью относительно препарата сравнения (AWARD 6). Оценка дополнительных показателей эффективности показала, что контроль гликемии на фоне терапии дулаглутидом сохранялся в течение длительного периода времени и что больший процент пациентов, получавших дулаглутид, достиг целевого уровня HbA_{1c}<7,0% в сравнении с пациентами, получавшими плацебо и/или препараты группы сравнения. В большинстве исследований AWARD отмечалось снижение глюкозы плазмы натощак, глюкагона и массы тела. Хотя нежелательные явления на фоне терапии дулаглутидом были распространены, однако их частота была сравнима с частотой, наблюдавшейся на фоне применения активных препаратов сравнения в большинстве исследований. Серьезные нежелательные явления в целом отмечались нечасто, за исключением пациентов с более тяжелым течением СД или с большей длительностью заболевания. Гипогликемические и иммуногенные реакции также отмечались редко. В составе различных терапевтических комбинаций дулаглутид продемонстрировал эффективный контроль гликемии и клинически значимое снижение массы тела.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа; дулаглутид; глюкагоноподобный пептид-1; гипогликемизирующие препараты*

Once-weekly administration of dulaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, as monotherapy and combination therapy: review of the AWARD studies

© Marina V. Shestakova[1], Ekaterina A. Yudovich[2]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Lilly Pharma Ltd., Moscow, Russia

For the purpose of exploring the development, pharmacology and clinical trial program related to dulaglutide, we conducted a nonsystematic review of dulaglutide, focusing on the AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes Assessment) program of randomized, phase 3 studies. Dulaglutide is a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist that causes a variety of antidiabetogenic actions by acting on the incretin system. Steady-state plasma concentrations of dulaglutide are achieved between 2 and 4 weeks following a once-weekly administration. The AWARD 1–6 studies were conducted in patients with different treatment needs, ranging from patients with mild diabetes who can be treated with diet management and exercise to patients for whom target glycemic control cannot be achieved with conventional insulin treatment.

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2017

Received: 27.02.2017. Accepted: 06.06.2017.

Changes in HbA_{1c} from baseline to the primary endpoint assessment (primary efficacy outcome) with dulaglutide were generally dose-dependent and significantly greater than those of active comparators and placebos (AWARD 1–5) or non-inferior to the comparators (AWARD 6). The results of secondary outcome measures demonstrated that glycemic control attained with dulaglutide was sustained for long-term and that a greater proportion of patients treated with dulaglutide achieved a target HbA_{1c} level of <7.0% compared with placebo and/or active comparators. Reduction in fasting serum glucose, glucagon levels and body weight after dulaglutide treatment were noted in most AWARD studies. Although treatment-emergent adverse events were common with dulaglutide, the incidence was similar to that of active comparators in most AWARD studies, and serious adverse events were generally infrequent, except in patients with more severe disease or with prolonged therapy. Hypoglycemic and immunogenic events were also infrequent.

In patients with type 2 diabetes, dulaglutide improves glycemic control and leads to clinically useful reduction in body weight in a range of treatment settings.

Keywords: *diabetes mellitus type 2, dulaglutide, glucagon-like peptide 1, hypoglycemic agents*

Распространенность сахарного диабета (СД) в России высока и продолжает расти. Проведенное в России эпидемиологическое исследование NATION показало, что распространенность СД 2 типа (СД2) среди взрослого населения составляет 5,4% [1]. Результаты эпидемиологического исследования, проводившегося в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в 2002–2010 годах, в целом согласуются с этими данными [2]. Исследование показало, что фактическая распространенность СД больше официально признанной и соответствует 7% национальной популяции [2]. По общей оценке Международной Федерации Диабета, в 2010 г. распространенность СД в Российской Федерации могла составлять 9,0% (с поправкой на численность населения), и ожидается, что к 2030 г. она вырастет до 10,9%, что соответствует среднегодовому приросту в 35 000 человек [3].

Распространенность факторов риска СД2 в России также высока. В ходе исследования NATION было обнаружено, что 35% опрошенных взрослых имели избыточную массу тела (ИМТ≥25–<30 кг/м^2), 31% – ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2), что было сопряжено с распространенностью предиабета в 18,6% и 33,1% случаев соответственно [1]. Данные проведенного в Архангельске одномоментного исследования показывают, что стандартизированная по возрасту частота метаболического синдрома (по критериям Международной Федерации Диабета) составляет 23,1% среди женщин и 11,0% – среди мужчин, что подтверждает очевидное повышение риска СД2 в России [4].

В последнее время рекомендации по лечению СД2 претерпели ряд изменений ввиду появления новых научных данных. Предыдущие алгоритмы лечения СД2 опирались на исследования, доказывающие необходимость достижения жестких показателей гликемии с целью предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений [5, 6]. Хотя последние руководства по лечению по-прежнему признают важность строгого контроля гликемии, они также фокусируются на важности индивидуализации терапии с учетом наличия сопутствующих состояний и нацелены на повышение безопасности терапии [2, 7–9]. В настоящее время международные и национальные рекомендации по лечению СД2 подчеркивают важность персонализированного подхода как к выбору целей гликемического контроля, так и определению терапевтической тактики в зависимости от индивидуальных характеристик пациента: его возраста и/или ожидаемой продолжительности жизни, тяжести заболевания, наличия сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний, риска развития гипогликемических состояний и др. [7, 8]. Индивидуализированный подход к терапии также предполагает привлечение самих пациентов к принятию медицинских решений, касающихся выбора терапии и коррекции схем лечения, что может улучшить их приверженность к соблюдению терапевтического режима.

За прошедшее десятилетие возможности лечения СД2 расширились с внедрением новых классов лекарственных препаратов, к которым относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [10–12]. Эти новые классы лекарственных препаратов расширяют возможности достижения целевых значений гликемии, положительно влияя на факторы сердечно-сосудистого риска (например, ожирение) и характеризуясь улучшенным профилем безопасности в сравнении со многими менее современными препаратами. Использование инновационных сахароснижающих препаратов позволяет индивидуализировать терапию с учетом коморбидных состояний и при этом характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости. Агонисты рецепторов ГПП-1 – класс препаратов с доказанной высокой эффективностью в терапии пациентов с СД2, который представлен рядом препаратов, различающихся по своей химической структуре и периоду полувыведения. Данный обзор посвящен описанию разработки и строения молекулы дулаглутида, особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, а также представляет программы клинических исследований данного препарата.

Инкретиновый эффект: биологическая основа действия агонистов рецепторов ГПП-1

Инкретины представляют собой гормоны кишечного происхождения, которые стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи [13]. Глюкозозависимый

инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1 являются наиболее важными и изученными гормонами-инкретинами, отвечающими за «инкретиновый эффект», который выражается в большем инсулиновом ответе на пероральный прием глюкозы по сравнению с введением того же количества глюкозы внутривенно [13–15]. Установлено, что до 70% всей секреции инсулина после перорального приема глюкозы обусловлено именно инкретиновым эффектом. При СД2 инкретиновый эффект снижен. Этим и объясняется терапевтический потенциал сахароснижающих средств, восстанавливающих инкретиновый эффект.

Известно, что ГПП-1 оказывает разнообразные физиологические эффекты при СД2, такие как глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, торможение повышенной секреции глюкагона α-клетками, замедление скорости опорожнения желудка, а также более быстрое наступление чувства насыщения [13–15]. Также было показано, что инкретины противодействуют слабовыраженному воспалению, которое наблюдается у пациентов с СД [16]. У здоровых лиц уровень ГПП-1 в плазме повышается в два–три раза после приема пищи и достигает пика приблизительно через 20 мин после приема глюкозы внутрь и приблизительно через 60–90 мин после приема смешанной пищи [15]. У пациентов с СД2 индуцированное приемом пищи повышение уровня ГПП-1 снижено, однако ночная внутривенная инфузия нативного ГПП-1 снижает уровни глюкозы в плазме натощак или после приема глюкозы до почти нормальных значений, улучшая функцию β-клеток и восстанавливая первую фазу секреции инсулина [15]. С клинической точки зрения, нативный ГПП-1 имеет очень короткий период полувыведения (<2 мин) ввиду его быстрой деградации под действием фермента ДПП-4, что делает его непривлекательным для терапевтического применения.

В настоящее время уже существуют или проходят программу клинических исследований несколько агонистов рецепторов ГПП-1, которые, обладая свойствами нативного ГПП-1, при этом резистентны к действию ДПП-4. Эти биопрепараты созданы с использованием различных способов модификации молекулы нативного ГПП-1 для достижения резистентности к ДПП-4, а также отличаются в других характеристиках, включая продолжительность периода полувыведения из плазмы. Применение агонистов рецепторов ГПП-1 представляет собой важное направление в лечении СД2, поддерживая нормальную функциональную активность и воспроизводство массы β-клеток, влияя тем самым на основные патогенетические дефекты развития данного заболевания, вне зависимости от причины, включая случаи относительной инсулиновой недостаточности при периферической инсулинорезистентности [16].

Дулаглутид

Дулаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1, был зарегистрирован в России в июне 2016 г. Ранее были зарегистрированы еще 3 агониста рецепторов ГПП-1: эксенатид, лираглутид и ликсисенатид.

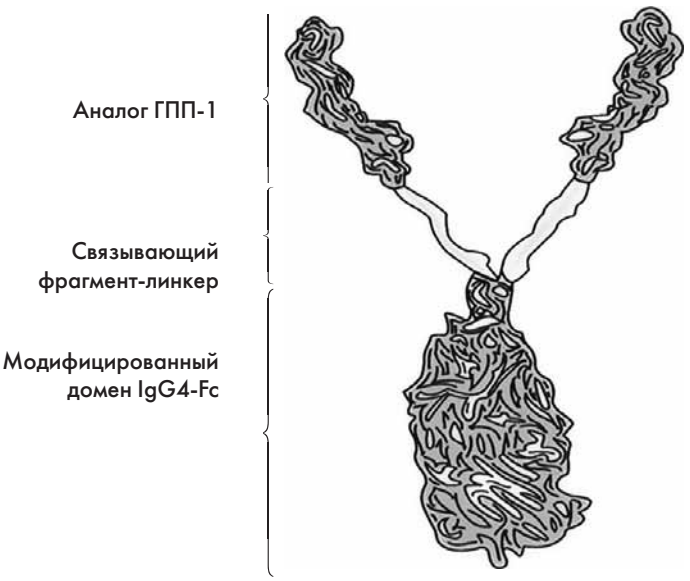


Рис. 1. Структура дулаглутида.

Молекулярная структура

Дулаглутид является рекомбинантным белком, который получен в результате соединения аналога ГПП-1 человека с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G4 (IgG4) человека (рис. 1) [17, 18]. Fc-домен заметно увеличивает период полувыведения молекулы из плазмы, растворимость, стабильность и активность соединенного с ним компонента [19].

Модификации в молекуле дулаглутида значимо улучшают фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препарата. Естественный ГПП-1 быстро расщепляется ферментом ДДП-4, что обусловливает короткий период его циркуляции в крови [20]. В молекуле дулаглутида замена аминокислоты в положении 8 позволяет избежать быстрого расщепления ферментом ДПП-4. Период полувыведения дулаглутида увеличен и составляет приблизительно 4–5 дней [20]. Слияние двух молекул аналога ГПП-1 с Fc-фрагментом IgG4 снижает почечный клиренс и улучшает профиль «время-действие», а наличие оптимизированного аминокислотного линкера улучшает связывание дулаглутида с рецепторами, повышая тем самым его активность [17, 21, 22]. Кроме того, посредством модификации молекулярной структуры дулаглутида было достигнуто улучшение растворимости, что имеет значимый практический эффект, – позволяет вводить дулаглутид в инъекции небольшого объема в виде готового к применению раствора через тонкую иглу [23]. Наконец, особенности строения молекулы дулаглутида определяют низкий потенциал иммуногенности данного препарата, что было достигнуто посредством модификации Fc-фрагмента IgG4 и замены аргининового остатка на глициновый в аналоге ГПП-1 для устранения потенциального Т-клеточного эпитопа [17, 24].

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики

Исследования на животных показали, что подкожное введение дулаглутида вызывает дозозависимое по-

вышение уровня инсулина в ответ на инфузию глюкозы, улучшает толерантность к глюкозе и приводит к статистически значимому снижению массы тела [17]. У взрослых пациентов с СД2 в сравнении с плацебо дулаглутид вызывает несколько эффектов, включающих увеличение секреции инсулина в первую и вторую фазу инсулинового ответа, стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина, снижение секреции глюкагона и замедление скорости опорожнения желудка, наиболее выраженное после приема первой дозы препарата [25].

Равновесные концентрации дулаглутида в плазме достигаются через 2–4 недели при введении препарата 1 раз в неделю [25]. Более длительный период полувыведения дулаглутида в сравнении с нативным ГПП-1 позволяет вводить его 1 раз в неделю [25]. В условиях практического применения не требуется коррекции дозы дулаглутида у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени, с печеночной недостаточностью или при сопутствующем применении других часто назначаемых препаратов [26]. Дулаглутид не рекомендуется для терапии пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (при расчетной скорости клубочковой фильтрации [рСКФ] <30 мл/мин/1,73 м^2) [26], учитывая ограниченный опыт применения препарата у данной категории пациентов. В продолжающемся на настоящий момент клиническом исследовании AWARD-7 проводится оценка эффективности и безопасности применения дулаглутида в сравнении с инсулином гларгин у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек средней или тяжелой степени (рСКФ≥15–<60 мл/мин/1,73 м^2) [27].

Программа клинических исследований AWARD

Характеристики исследования

Применение дулаглутида активно изучалось в рамках программы рандомизированных исследований 3-й фазы AWARD (от англ. Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – «Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутида] при сахарном диабете»). Изучение дулаглутида в клинических исследованиях AWARD 1–6 проводилось на различных этапах терапии пациентов с СД2 и в различных комбинациях с другими сахароснижающими препаратами (табл. 1). В данных исследованиях принимали участие пациенты

Таблица 1

Обзор исследований AWARD 1–6 [22, 28–33].

Исследование	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Пациенты (популяция ITT)	Первичная/ финальная временная точка (недели)	Первичная конечная точка (основной критерий эффективности)	Вторичные конечные точки (дополнительные критерии эффективности)
Монотерапия						
AWARD-3 * (Р, ДС)	Диета и физические нагрузки или ПСП	Метформин в дозе до 2000 мг/сутки, Плацебо	807	26/52	ΔHbA_{1c} (26 нед)	ΔHbA_{1c} (52 нед), HbA_{1c}<7,0%/≤6,5%, ΔГПН, профиль SMPG, Δm, Δфункции β-клеток, Δчувствительности к инсулину, Δуровня глюкагона натощак
Комбинации двух лекарственных препаратов						
AWARD-5 * (Р, ДС)	Метформин	Ситаглиптин 100 мг, плацебо	1098	52/104	ΔHbA_{1c} (52 нед)	ΔHbA_{1c} (104 нед), HbA_{1c}<7,0%/≤6,5%, ΔГПН, Δm, Δфункции β-клеток, Δчувствительности к инсулину, Δуровня липидов
AWARD-6** (Р, О)	Метформин	Лираглутид в дозе до 1,8 мг/сут	599	26/-	ΔHbA_{1c} (26 нед)	HbA_{1c}<7,0%/≤6,5%, ΔГПН, профиль SMPG, Δm, Δфункции β-клеток, HQRL
Комбинации трех лекарственных препаратов						
AWARD-1 * (Р, ДС)	Метформин + Пиоглитазон	Эксенатид 10 мкг, плацебо	976	26/52	ΔHbA_{1c} (26 нед)	ΔHbA_{1c} (52 нед), HbA_{1c}<7,0%/≤6,5%, ΔГПН, профиль SMPG, Δm, Δфункции β-клеток, Δчувствительности к инсулину
AWARD-2 * (Р, О)	Метформин + Глимепирид	Инсулин гларгин с использованием алгоритма титрации	807	52/78	ΔHbA_{1c} (52 нед)	ΔHbA_{1c} (26/78 нед), HbA_{1c}<7,0%/≤6,5%, ΔГПН, профиль SMPG, Δуровня глюкагона натощак
Более сложные варианты инсулинотерапии						
AWARD-4 * (Р, О)	Инсулин лизпро + Метформин	Инсулин гларгин с использованием алгоритма титрации	884	26/52	ΔHbA_{1c} (26 нед)	HbA_{1c} < 7,0%/≤ 6,5%, ΔУГСН, ΔСУГП, Δm, ΔИМТ, Δдозы инсулина, индексы с комплексным опросником для пациентов

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ДС – двойное слепое [исследование]; ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; HRQOL – определяемое здоровьем качество жизни; ITT – популяция рандомизированных пациентов; ПСП – пероральный сахароснижающий препарат; О – открытое [исследование]; Р – рандомизированное [исследование]; SMPG – профиль уровня глюкозы в плазме по данным самоконтроля; m – масса тела; нед – недели
*Дозы дулаглутида составляли 1;5 и 0;75 мг в неделю; **доза дулагулутида составляла 1;5 мг в неделю.

Таблица 2

Демографические и исходные характеристики в различных исследованиях (популяция ITT) [22, 28–33].

		Женщины, %	Возраст, лет	ИМТ, кг/м^2	HbA_{1c}, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Длительность сахарного диабета, лет
AWARD-3 N=807	ДУ 1,5 мг, N=269	58	56±10	34±6	7,6±0,9	9,1±2,7	3±2
	ДУ 0,75 мг, N=270	56	56±11	33±6	7,6±0,9	8,9±2,6	3±2
	МЕТ, N=268	55	55±10	33±5	7,6±0,8	8,9±2,3	3±2
AWARD-5 N=1098	ДУ 1,5 мг, N=304	52	54±10	31±5	8,1±1,1	9,7±3,3	7±6
	ДУ 0,75 мг, N=302	56	54±10	31±4	8,2±1,1	9,6±2,9	7±5
	СИТА, N=315	52	54±10	31±4	8,1±1,1	9,5±2,7	7±5
	Плацебо, N=177	49	55±9	31±4	8,1±1,1		7±5
AWARD-6 N=599	ДУ 1,5 мг, N=299	54	57±9	34±5	8,1±0,8	9,3±2,2	7±5
	ЛИРА 1,8 мг, N=300	50	57±10	34±5	8,1±0,8	9,2±2,3	7±5
AWARD-1 N=976	ДУ 1,5 мг, N=279	42	56±10	33±5	8,1±1,3	8,9±3,1	9±6
	ДУ 0,75 мг, N=280	40	56±9	33±6	8,1±1,2	8,8±2,8	9±5
	ЭКСЕН 2 р/сут, N=276	44	55±10	34±5	8,1±1,3	9,1±3,0	9±6
	Плацебо, N=141	41	55±10	33±6	8,1±1,3	9,2±2,9	9±6
AWARD-2 N=807	ДУ 1,5 мг, N=273	47	56±10	31±5	8,2±1,0	9,1±2,7	9±6
	ДУ 0,75 мг, N=272	50	57±9	32±5	8,1±1,0	8,9±2,7	9±6
	ГЛАР, N=262	49	57±9	32±6	8,1±1,0	9,0±2,7	9±6
AWARD-4 N=884	ДУ 1,5 мг, N=295	46	59±10	32±5	8,5±1,1	8,7±2,9	13±7
	ДУ 0,75 мг, N=293	50	59±9	33±5	8,4±1,0	8,2±2,8	12±7
	ГЛАР, N=296	44	60±9	32±5	8,5±1,0	8,6±3.1	13±7

Сокращения: 2 р/сут – два раза в сутки; ИМТ – индекс массы тела; ДУ – дулаглутид; ЭКСЕН – эксенатид; ГЛАР – инсулин гларгин; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ITT – популяция рандомизированных пациентов; ЛИРА – лираглутид; МЕТ – метформин; СИТА – ситаглиптин.
Примечание: все данные представлены в виде «среднее±стандартное отклонение».

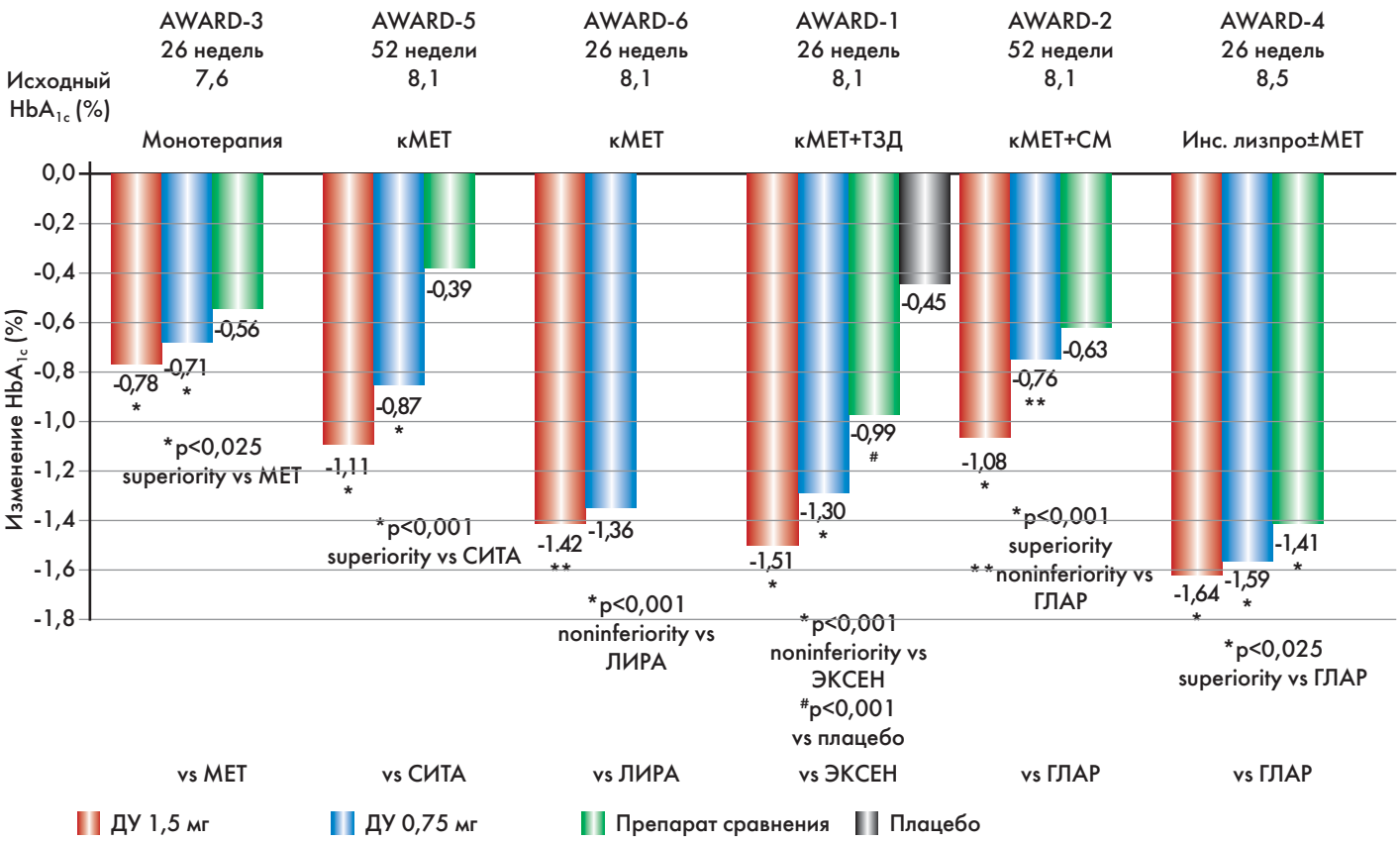
на ранних стадиях СД2, лечение которых включало только диету и физические нагрузки либо один пероральный сахароснижающий препарат (ПСП) (AWARD 3) [22]; пациенты с неконтролируемым СД средней степени, требующим применения комбинаций 2 или 3 ПСП (AWARD 5, 6 и AWARD 1, 2 соответственно) [28–31]; и пациенты, у которых целевого контроля гликемии невозможно было достичь при помощи традиционной инсулинотерапии (AWARD 4) [32]. В рамках различных вариантов фоновой терапии в исследованиях AWARD 1–6 дулаглутид сравнивали с активными препаратами и (в некоторых исследованиях AWARD) – с плацебо (см. табл. 1).

В программу клинических исследований AWARD включались взрослые пациенты с СД2 и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индексом массы тела (ИМТ), при этом уровни HbA_{1c} варьировали как в рамках одного исследования, так и между различными исследованиями в зависимости от предшествующей терапии. Демографические характеристики пациентов в целом были сходны между группами лечения и различными исследованиями (табл. 2). В исследованиях AWARD средний возраст (± стандартная ошибка среднего) пациентов колебался от 56±10 лет до 60±9 лет, а ИМТ (± стандартная ошибка среднего) – от 31±4 кг/м^2 до 34±6 кг/м^2. При этом тяжесть и длительность заболевания были наименьшими в исследовании монотерапии (AWARD 3), большими в исследованиях комбинаций 2 и 3 препаратов (AWARD 5, 6 и AWARD 1, 2 соответственно) и наибольшими в исследовании комплексной инсулинотерапии (AWARD 4) (см. табл. 2).

Обобщенные данные по эффективности

Основным критерием эффективности в исследованиях AWARD 1–6 было изменение исходного уровня HbA_{1c} к первичной временной точке. В исследованиях AWARD 1–5 дулаглутид продемонстрировал дозозависимую, статистически значимую бóльшую эффективность по сравнению с препаратами активного сравнения и плацебо (рис. 2). В исследовании AWARD 6 дулаглутид не уступал агонисту рецепторов ГПП-1 лираглутиду при среднем различии в значении HbA_{1c} -0,06% (P<0,0001) между группами лечения [30].

Дополнительные показатели эффективности в исследованиях AWARD 1–6 включали изменение исходного уровня HbA_{1c} к концу исследования, процент пациентов, которые достигли целевых значений HbA_{1c}<7,0% и ≤6,5%, изменение исходного уровня глюкозы плазмы натощак и динамику массы тела. Данные по динамике уровня HbA_{1c} от исходного уровня до финальной конечной точки во многом отражали результаты, наблюдавшиеся при оценке первичной конечной точки в рамках каждого исследования относительно активных препаратов сравнения. Это доказывает, что эффективный гликемический контроль на терапии дулаглутидом сохранялся с течением времени. Так, в исследовании AWARD 5 статистически значимая большая эффективность дулаглутида по сравнению с ситаглиптином сохранялась на протяжении 104 нед терапии [33].



Сокращения: ДУ – дулаглутид; ЭКСЕН – эксенатид 2 раза в сутки; ГЛАР – инулин гларгин; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ЛИРА – лираглутид; МЕТ – метформин; СИТА – ситаглиптин; СМ – сульфонилмочевина; ТЗД – тиазолидиндионы; vs – по сравнению; noninferiority – не меньшая эффективность; superiority – большая эффективность

Рис. 2. Изменение HbA_{1c} от исходного уровня в первичной конечной точке в исследованиях AWARD 1–6.

Сопоставимый или больший процент пациентов, получавших дулаглутид, достигал целевого уровня HbA_{1c}<7,0% в сравнении с пациентами, получавшими плацебо и/или активные препараты сравнения в исследованиях AWARD 1–6, как в первичной, так и в финальной конечных точках (рис. 3). Доля пациентов, которые достигли целевого уровня HbA_{1c}<7,0%, была наибольшей при применении дулаглутида 1,5 мг и составляла в первичной конечной точке от 53% (AWARD 2) до 78% (AWARD 1). Также значимо больше пациентов в группе дулаглутида 1,5 мг в целом достигли более жесткого целевого уровня HbA_{1c}≤6,5% в сравнении с группами плацебо и/или активных препаратов сравнения в первичной конечной точке в исследованиях AWARD 1–5 [22, 28, 29, 31, 32].

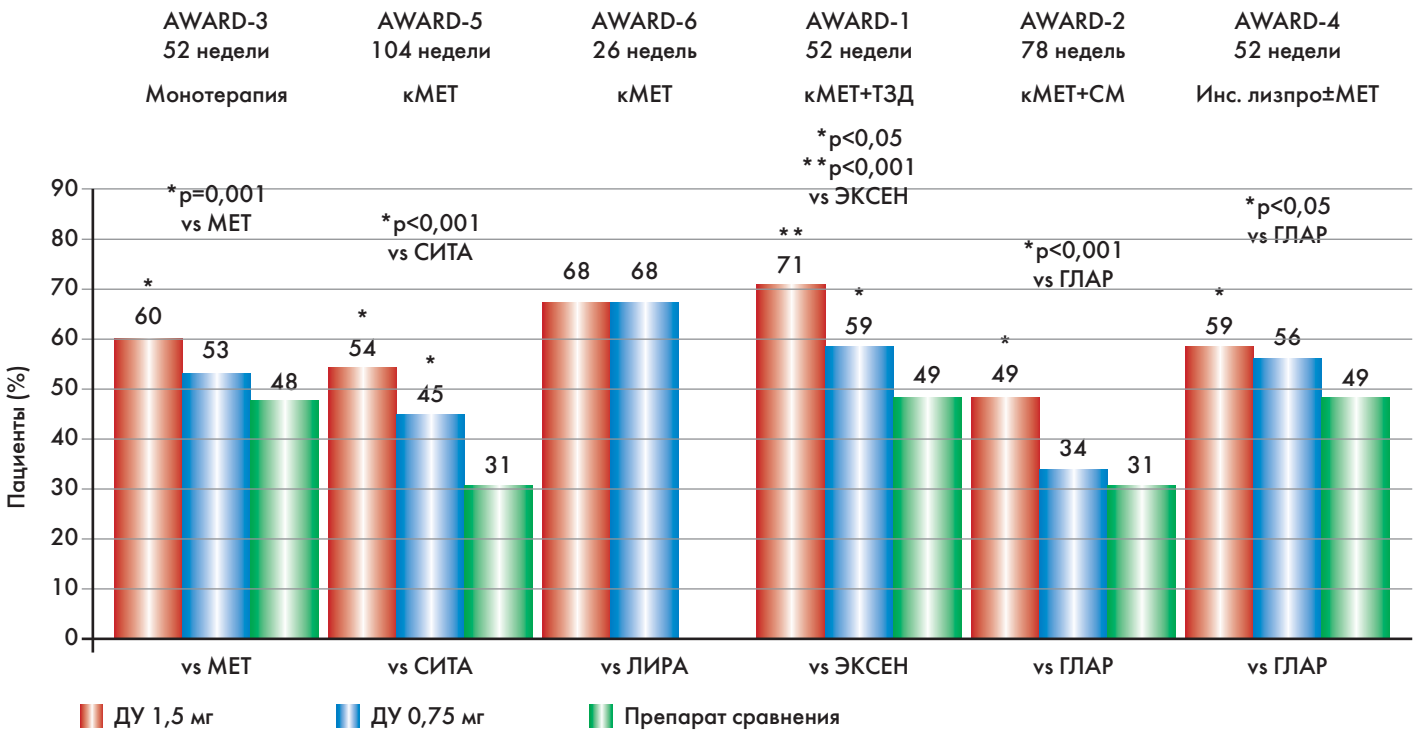
Снижение исходного уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), как правило, было наибольшим среди пациентов с менее тяжелым и умеренно тяжелым течением СД, включенных в исследования AWARD 1, 3, 5 и 6 [22, 29, 30, 33]. При оценке в первичной конечной точке отмечались статистически значимые различия между группами дулаглутида и ситаглиптина (AWARD 5), а также между группами дулаглутида и эксенатида (AWARD 1) [29, 33]. Снижение ГПН на фоне лечения дулаглутидом было отмечено уже на первом визите пациентов (через 2 нед терапии).

Снижение постпрандиальной гликемии в первичной конечной точке было в целом большим (AWARD 1–4) или сопоставимым (AWARD 6) при сравнении с плацебо или активным препаратом сравнения в исследованиях AWARD [22, 28–30, 32]. Динамика постпрандиальной гликемии к первичной конечной точке в исследованиях AWARD 1, 2 и 4 была статистически значимо большей в сравнении с плацебо или препаратами сравнения: эксенатидом и инсулином гларгин [28, 29, 32].

Уровни глюкагона в плазме натощак также снижались при применении дулаглутида 0,75 мг и 1,5 мг к 26-й неделе, при этом оставались неизменными в группе метформина в исследовании AWARD 3 [22]. Однако на 52-й неделе в трех группах терапии наблюдалось сходное снижение уровней глюкагона [22].

Снижение массы тела на фоне лечения дулаглутидом в первичной временной точке отмечалось в большинстве исследований AWARD, и это снижение, как правило, было более выраженным при использовании дозы 1,5 мг в сравнении с дозой 0,75 мг (рис. 4). Снижение массы тела, как правило, было наибольшим среди пациентов с менее тяжелым течением сахарного диабета (в исследованиях AWARD 3, 5, 6): среднее снижение составляло 2–3 кг [22, 30, 33]. Наибольшие различия в изменении массы тела были зарегистрированы при сравнении терапии дулаглутидом 1,5 мг и инсулином гларгин; причем терапия инсулином гларгин сопровождалась повышением массы тела [28, 32].

В исследованиях AWARD 1, 3 и 5 дулаглутид в большей степени, чем активные препараты сравнения (эксе-



Сокращения: ДУ – дулаглутид; ЭКСЕН – эксенатид 2 раза в сутки; ГЛАР – инсулин гларгин; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ЛИРА – лираглутид; МЕТ – метформин; СИТА – ситаглиптин; СМ – сульфонилмочевина; ТЗД – тиазолидиндионы; vs – по сравнению

Рис. 3. Доли пациентов, достигших целевого HbA_{1c}<7% в финальной конечной точке в исследованиях AWARD 1–6.

натид, метформин и ситаглиптин) улучшал показатель HOMA2-%B, характеризующий функцию β-клеток поджелудочной железы. Однако чувствительность к инсулину, измеряемая по показателю HOMA2-%S, значимо не изменялась на фоне применения дулаглутида по сравнению с другими группами лечения. Эти эффекты согласуются с известным клиническим действием дулаглутида [22, 29, 31, 33].

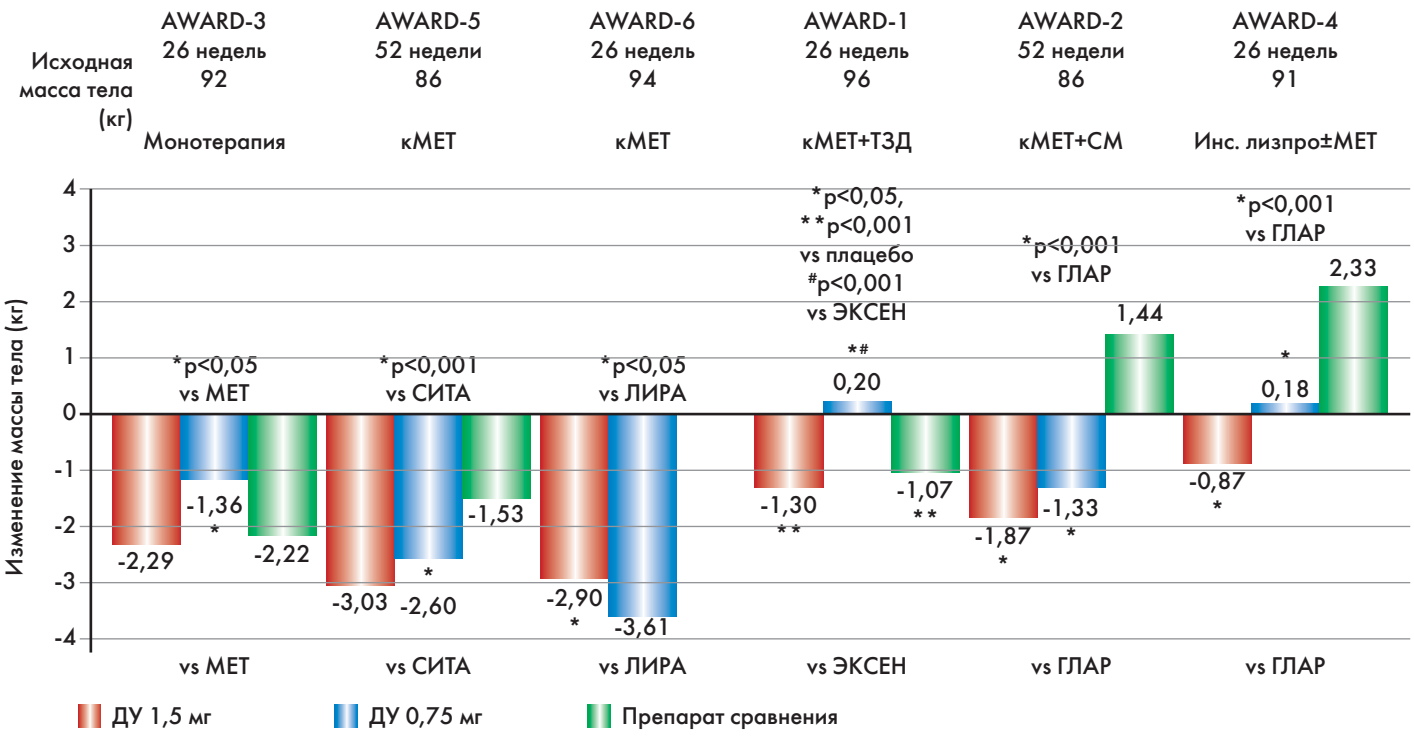
Если говорить о других эффектах, то отмечалось небольшое улучшение показателей липидного профиля в нескольких исследованиях AWARD, что подтверждалось снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [30]. Кроме того, у пациентов в исследовании AWARD 4, которые получали лечение дулаглутидом в комбинации с прандиальным инсулином лизпро, отмечалось снижение общей суточной дозы инсулина приблизительно на 30% в сравнении с пациентами, получавшими инсулин гларгин [32].

Безопасность и переносимость

В программе клинических исследований AWARD оценивали следующие показатели безопасности терапии: серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, возникшие во время лечения, явления со стороны поджелудочной железы, эпизоды гипогликемии, основные физиологические показатели, параметры электрокардиограммы и лабораторные показатели. Гипогликемию определяли как уровень глюкозы плазмы ≤3,9 ммоль/л и/или симптомы/признаки, соответствующие гипогликемии; тяжелую гипогликемию определяли как эпизод, требующий помощи другого человека. Иммунологические тесты на антитела к дулаглутиду также проводили во всех исследованиях, за исключением исследования AWARD 4.

Нежелательные явления во время терапии отмечались у 62–85% из общего количества пациентов в различных группах лечения во всех исследованиях AWARD (табл. 3). Частота нежелательных явлений была сопоставимой в группах дулаглутида и активных препаратов сравнения в рамках большинства исследований (AWARD 1–3 и 6) (см. табл. 3). В частности, в исследованиях AWARD 1 и AWARD 6 частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта на терапии дулаглутидом была сравнима с группами лираглутида и эксенатида соответственно [29, 30]. Тошнота, рвота и диарея были в целом наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лечения дулаглутидом; частота этих явлений у пациентов, получавших дулаглутид, была сопоставима с препаратами сравнения или более высокой [22, 28, 29, 31–33]. У пациентов, получавших дулаглутид, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались чаще всего в первую неделю лечения, их частота постепенно снижалась в последующем [22, 28, 29, 31–33].

Серьезные нежелательные явления в целом отмечались нечасто, за исключением пациентов с более тяжелым течением заболевания (AWARD 4) или получавших длительную терапию (AWARD 5) (см. табл. 3). Частота серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших дулаглутид (AWARD 1, 3, 4 и 5), в целом была сходной или более низкой, чем у пациентов, получавших активные препараты сравнения. В большинстве клинических исследований (AWARD 1, 3, 4 и 5) было отмечено повышение активности ферментов поджелудочной железы



Сокращения: ДУ – дулаглутид; ЭКСЕН – эксенатид 2 раза в сутки; ГЛАР – инулин гларгин; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ЛИРА – лираглутид; МЕТ – метформин; СИТА – ситаглиптин; СМ – сульфонилмочевина; ТЗД – тиазолидиндионы; vs – по сравнению

Рис. 4. Изменение массы тела от исходной в первичной конечной точке в исследованиях AWARD 1–6

(липазы и/или панкреатической амилазы) в 3 и более раз выше нормы; чаще данное повышение отмечалось в группе дулаглутида, чем на фоне терапии препаратами сравнения или плацебо (AWARD 1, 3, 4, 5) [22, 29, 32, 33]. Случаи панкреатита у пациентов, получавших дулаглутид, отмечались нечасто или вовсе не отмечались в исследованиях AWARD 1–6 [22, 28–33]. В программе клинических исследований AWARD не было отмечено изменений уровня кальцитонина во всех группах наблюдения [22, 29, 30].

Место дулаглутида в терапии СД 2 типа

Вследствие снижения функции и массы β-клеток у пациентов с СД2 стимуляция секреции инсулина в ответ на экзогенный ГПП-1 на 30% ниже, чем у здоровых лиц [15]. Агонисты рецепторов ГПП-1, такие как дулаглутид, направленно действуют на этот основной физиологический дефект, способствуя восстановлению естественного ответа поджелудочной железы на прием глюкозы [15].

Дулаглутид обладает рядом клинических эффектов, реализация которых на практике максимально удовлетворяет основным потребностям терапии пациентов с СД2. Во многих странах действующие руководства рекомендуют использовать препараты группы агонистов рецепторов ГПП-1, такие как дулаглутид, в составе комбинированной терапии пациентов с неконтролируемым СД2 [7, 8, 34]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует использовать агонисты рецепторов ГПП-1, если на фоне монотерапии ПСП не удается достигнуть или поддерживать целевой уровень гликемии в течение 3–6 месяцев [7]. Международная Федерация Диабета рекомендует добавлять препараты группы агонистов рецепторов ГПП-1, когда целевые уровни гликемии не достигаются при применении комбинированной терапии ПСП (например, метформин + препарат сульфонилмочевины или препарат сульфонилмочевины + ингибитор α-глюкозидазы) [34]. Однако в России агонисты рецепторов ГПП-1 рекомендованы как препараты первой линии терапии для снижения уровня глюкозы у пациентов с СД2, особенно при плохой переносимости метформина [35]. И рекомендуются в качестве терапии первого выбора при наличии у пациентов ожирения и артериальной гипертензии, а также при потребности в подборе терапии с низким риском развития гипогликемии [2]. Алгоритмы лечения СД в России рекомендуют использовать агонисты рецепторов ГПП-1 как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины/глинидами, а также в комбинации с базальным инсулином [2].

Исследования AWARD 1, 2, 5 и 6 поддерживают тактику добавления дулаглутида к монотерапии метформином и комбинированной терапии метформин + тиазолидиндион или препарат сульфонилмочевины, как отражено в рекомендациях по терапии. В этой популяции пациентов дулаглутид позволял достигнуть дополнительного улучшения контроля гликемии по сравнению с плацебо и терапией сравнения. Улучшение контроля глюкозы плазмы натощак отмечалось в исследованиях уже на 2-й неделе после начала терапии дулаглутидом, что согласуется с фармакокинетическим профилем препарата и может являться показателем эффективности терапии. Кроме того, терапия дулаглутидом приводила к снижению массы тела в среднем на 2–3 кг, что соответствует

Таблица 2

Исследования AWARD 1–6: случаи смерти, серьезные нежелательные явления и случаи прекращения исследуемой терапии в период от исходной до финальной временной точки [22, 28–33].

		ITT N	Случаи смерти, n (%)	СНЯ, n (%)	НЯВЛ, n, (%)	Случаи прекращения исследуемой терапии вследствие НЯ, n (%)
AWARD-3 52 недели	ДУ 1,5 мг	269	0 (0)	15 (6)	179 (67)	14 (5)
	ДУ 0,75 мг	270	0 (0)	20 (7)	177 (66)	8 (3)
	МЕТ	268	0 (0)	16 (6)	170 (63)	12 (5)
AWARD-5 104 недели	ДУ 1,5 мг	304	1±<1	36±12	259 (85)	63 (21) 0)
	ДУ 0,75 мг	302	0±0	23±8	255 (84)	64 (21)
	СИТА	315	2±1	32±10	242 (77)	65 (21)
AWARD-6 26 недель	ДУ 1,5 мг	299	0 (0)	5 (2)	185 (62)	18 (6)
	ЛИРА 1,8 мг	300	0 (0)	11 (4)	189 (63)	18 (6)
AWARD-1 52 недели	ДУ 1,5 мг	279	0 (0)	18 (7)	226 (81)	9 (3)
	ДУ 0,75 мг	280	1 (0,4)	22 (8)	220 (79)	4 (1)
	ЭКСЕН 2 р/сут	276	0 (0)	27 (10)	221 (80)	10 (4)
AWARD-2 78 недель	ДУ 1,5 мг	273	0 (0)	32 (12)	201 (74)	9 (3)
	ДУ 0,75 мг	272	0 (0)	28 (10)	188 (69)	8 (3)
	ГЛАР	262	2 (0,8)	32 (12)	192 (73)	5 (2)
AWARD-4 52 недели	ДУ 1,5 мг	295	1 (0,3)	27 (9)	217 (74)	21 (7)
	ДУ 0,75 мг	293	1 (0,3)	44 (15)	230 (78)	14 (4)
	ГЛАР	296	3 (1)	54 (18)	206 (70)	8 (3)

Сокращения: НЯ – нежелательное явление; 2 р/сут – два раза в сутки; ДУ – дулаглутид; ЭКСЕН – эксенатид; ГЛАР – инсулин гларгин; ITT – популяция рандомизированных пациентов; ЛИРА – лираглутид; МЕТ – метформин; СИТА – ситаглиптин; СНЯ – серьезное нежелательное явление; НЯВЛ – нежелательное явление; возникшее во время лечения.

результатам клинических исследований других представителей класса агонистов рецепторов ГПП-1 [36–38]. Применение дулаглутида один раз в неделю в исследованиях AWARD 1 и 6 продемонстрировало сопоставимый или лучший контроль гликемии и снижение массы тела при сравнении с терапией эксенатидом и лираглутидом [29, 30]. Свидетельства улучшения функции β-клеток как установленный эффект агонистов рецепторов ГПП-1 также наблюдались в нескольких исследованиях AWARD.

Результаты исследования AWARD 4 интересны в плане подходов к терапии пациентов с СД2, у которых не удается достигнуть контроля гликемии, несмотря на использование базального инсулина или сочетания базального с прандиальным инсулином в режиме 1 или 2 инъекций [32]. У данной категории пациентов дулаглутид в комбинации с прандиальным инсулином лизпро, согласно результатам AWARD 4, является альтернативой базис-болюсной схеме инсулинотерапии.

В дополнение к исследованиям AWARD 1–6 также было завершено исследование AWARD 8, которое показало, что комбинация дулаглутида в дозе 1,5 мг с препаратом сульфонилмочевины значимо более эффективна, чем препарат сульфонилмочевины, в монотерапии в снижении исходного уровня HbA_{1c} через 24 недели терапии [39]. Кроме того, два дополнительных исследования AWARD (AWARD 7 и 9) и долгосрочное исследование REWIND, целью которого является оценка сердечно-сосудистых исходов, в настоящий момент продолжаются или завершаются [27, 40, 41]. Как упоминалось ранее, в исследовании AWARD 7 оценивалась эффективность и безопасность дулаглутида у пациентов с хронической болезнью почек, а в исследовании AWARD 9 – эффективность дулаглутида у пациентов с СД2, которые получали базальный инсулин гларгин один раз в сутки [27, 42]. Предварительные данные исследования AWARD 9 установили, что в группе пациентов, получающих инсулин гларгин 1 раз в день и дулаглутид 1 раз в неделю, был продемонстрирован лучший контроль гликемии (HbA_{1c} и ГПН) и большее снижение массы тела в сравнении с группой инсулин гларгин + плацебо без значительного увеличения риска развития гипогликемических реакций [42].

В программе клинических исследований AWARD дулаглутид продемонстрировал хорошую переносимость у пациентов с СД2, его применение сопровождалось низкой частотой гипогликемии, панкреатита и реакций гиперчувствительности. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея, в основном наблюдались на начальных этапах терапии дулаглутидом и уменьшались с течением времени.

Дулаглутид выпускается в готовой к использованию шприц-ручке. Введение препарата осуществляется автоматически с подтверждением введения дозы. Была продемонстрирована высокая приверженность пациентов к использованию данной шприц-ручки [23]. Недавнее многоцентровое открытое неконтролируемое исследование, которое проводилось амбулаторно, показало, что 99,1% пациентов при самостоятельном использовании шприц-ручки дулаглутида успешно проводили инъекции препарата [23]. Помимо простоты использования, в качестве положительных характеристик шприц-ручки дулаглутида пациенты отметили скрытую от глаз иглу и слышимый щелчок при завершении инъекции, который подтверждает введение полной дозы препарата. Данные характеристики шприц-ручки позволили уменьшить страх пациентов перед проведением самостоятельных инъекций препарата спустя 4 нед терапии [23].

Заключение

Применение агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутида в режиме введения один раз в неделю является вариантом терапии СД2, воплощающим принцип индивидуализированной терапии, что является центральным элементом действующих руководств по лечению СД.

Высокая эффективность дулаглутида продемонстрирована как в монотерапии, так и в составе наиболее часто используемых комбинаций сахароснижающих препаратов. Также терапия дулаглутидом сопровождается клинически значимым снижением массы тела, благоприятным профилем безопасности и переносимости, включая низкий риск развития гипогликемических реакций.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Настоящий описательный обзор был написан при спонсорской поддержке компании «Эли Лилли», производителя/держателя лицензии на дулаглутид (Трулисити).

Конфликт интересов

М.В. Шестакова – лектор, участник экспертных советов компаний Sanofi, Eli Lilly, Novo Nordisk. Е.А. Юдович является сотрудником компании ООО «Лилли Фарма», г. Москва.

Роль авторов

М.В. Шестакова участвовала в составлении, критическом рецензировании и утверждении окончательного варианта статьи; Е.А. Юдович участвовала в составлении, критическом рецензировании и утверждении окончательного варианта статьи.

Благодарности

Помощь в написании медицинского текста была предоставлена Марком Снейпом (Mark Snape), бакалавром медицины, бакалавром хирургии, специалистом по клеточной и молекулярной фармакологии и физиологии, и Сериной Стреттон (Serina Stretton), доктором наук, специалистом по клеточной и молекулярной фармакологии и физиологии из группы компаний «ПроСкрайб – Энвижн Фарма Груп» (ProScribe – Envision Pharma Group).

Список литературы | References

1. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90-95. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – №1S. – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7-th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ).] doi: 10.14341/DM20151S
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
4. Sidorenkov O, Nilssen O, Brenn T, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: The Arkhangelsk study. *BMC Public Health*. 2010;10:23. doi: 10.1186/1471-2458-10-23
5. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63. doi: 10.2337/dc12-s011
8. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract*. 2015;21 Suppl 1:1-87. doi: 10.4158/EP15672.GLSUPPL
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. Doi: 10.2337/dc14-2441
10. Adeghate E, Kalasz H. Amylin analogues in the treatment of diabetes mellitus: medicinal chemistry and structural basis of its function. *Open Med Chem J*. 2011;5(Suppl 2):78-81. doi: 10.2174/1874104501105010078
11. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs*. 2008;68(15):2131-2162. doi: 10.2165/00003495-200868150-00005
12. Scheen AJ. Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):535-553. doi: 10.1016/j.beem.2007.08.005
13. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep*. 2003;3(5):365-372. doi: 10.1007/s11892-003-0079-9
14. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
15. Chia CW, Egan JM. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009;2:37-49. doi: 10.2147/DMSO.S4283
16. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time Is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-186. doi: 10.2337/dc15-1585
17. Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):287-296. doi: 10.1002/dmrr.1080
18. Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM, et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2014;126(6):60-72. doi: 10.3810/pgm.2014.10.2821
19. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO Mol Med*. 2012;4(10):1015-1028. doi: 10.1002/emmm.201201379
20. Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SG. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol*. 2014;171(5):1114-1128. doi: 10.1111/bph.12313
21. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394-407. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x
22. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-2176. doi: 10.2337/dc13-2759
23. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1071-1079. doi: 10.1177/1932296815583059
24. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):119-124. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4
25. Eli Lilly and Company. Dulaglutide (Trulicity) approved product information [Internet]. Updated 2015 Feb 19; cited 2017 Feb 27. Available from: http://uspl.lilly.com/trulicity/trulicity.html#pi

26. European Medicines Agency. Trulicity Summary of Product Characteristics [Internet]. Updated 2016 May 19; cited 2017 Feb 27. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf
27. ClinicalTrials.gov [Internet]. A study comparing dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in participants with type 2 diabetes (T2D) and moderate or severe chronic kidney disease (CKD) (AWARD-7). (NCT01621178). Updated 2016 Jul 22; cited 2017 Feb 27. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621178
28. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241-2249. doi: 10.2337/dc14-1625
29. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. doi: 10.2337/dc13-2760
30. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4
31. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. doi: 10.2337/dc13-2761
32. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015;385(9982):2057-2066. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9
33. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):849-858. doi: 10.1111/dom.12479
34. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001
35. Home P, Haddad J, Latif ZA, et al. Comparison of National/Regional Diabetes Guidelines for the Management of Blood Glucose Control in non-Western Countries. *Diabetes Ther*. 2013;4(1):91-102. doi: 10.1007/s13300-013-0022-2
36. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-481. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5
37. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med*. 2012;29(10):1260-1267. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03745.x
38. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):252-258. doi: 10.2337/dc11-1107
39. ClinicalTrials.gov [Internet]. A randomized, parallel-arm, double-blinded study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with placebo in patients with type 2 diabetes mellitus on sulfonylurea therapy (AWARD-8: assessment of weekly administration of ly2189265 in diabetes – 8) (NCT01769378). Updated 2016 Jul 22; cited 2017 Feb 27. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01769378
40. ClinicalTrials.gov [Internet]. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). (NCT01394952). Updated 2016 Jul 21; cited 2017 Feb 27. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952
41. ClinicalTrials.gov [Internet]. A randomized, double-blind trial comparing the effect of dulaglutide 1.5 mg with placebo on glycemic control in patients with type 2 diabetes on basal insulin glargine. (NCT02152371) Updated 2016 Jul 22; cited 2017 Feb 27. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152371
42. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Improved glycemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine, in type 2 diabetes patients (AWARD-9). *Diabetes*. 2016;65(Suppl.1):A62. [abstract 237-OR] doi: 10.2337/db16-1-381

Информация об авторах [Authors Info]

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036 Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3893-9972; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Юдович Екатерина Александровна [Ekaterina A. Yudovich, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2688-5997; e-mail: yudovitch_ekaterina@lilly.com.

Цитировать:

Шестакова М.В., Юдович Е.А. Дулаглутид – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в неделю в моно- и комбинированной терапии СД 2 типа: обзор программы клинических исследований AWARD // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 220-230. doi: 10.14341/DM20151S1-112

To cite this article:

Shestakova MV, Yudovich EA. Once-weekly administration of dulaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, as monotherapy and combination therapy: review of the AWARD studies. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3): 220-230. doi: 10.14341/DM20151S1-112