REVIEW

Новые возможности достижения целевого гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием комбинированной терапии лираглутидом и инсулином детемир: основания для альянса

© Л.А. Руяткина[1], М.Ю. Сорокин[2]

[1]ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск
[2]ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №1, Новосибирск

В качестве одного из важных стратегических направлений комбинированной сахароснижающей терапии в последние годы рассматривается совместное применение аналогов базального инсулина и глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1). Подобная комбинация становится центральной в алгоритмах лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) как на старте инсулинотерапии, так и в качестве альтернативы базис-болюсной инсулинотерапии. Принципиально важно, что комбинация детемира и лираглутида контролирует большинство звеньев многокомпонентного патогенеза СД2, что позволяет снижать уровни как глюкозы натощак, так и постпрандиальной гликемии при низком риске гипогликемии и отсутствии негативного влияния на массу тела. В обзоре литературы доказательно анализируются профили безопасности препаратов, а также основания для индивидуализированного выбора детемира и лираглутида с учетом потенциальных преимуществ при сопутствующих состояниях: диабетической нефропатии, высоком сердечно-сосудистом риске, что подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) и данными анализа национальных регистров. Клиническая эффективность подобной комбинации оценена по данным РКИ при различном старте терапии, как с детемира, так и лираглутида. Имея разный механизм действия, сочетание базального аналога инсулина детемира и аналога ГПП-1 лираглутида обеспечивает их аддитивный сахароснижающий эффект без взаимного влияния на фармакодинамический и фармакокинетический профили.
Ключевые слова: *сахарный диабет; инсулинотерапия; детемир; лираглутид*

Combined insulin detemir and liraglutide therapy in type 2 diabetic patients: a base for an alliance

Lyudmila A. Ruyatkina[1], Maksim Y. Sorokin[2]

[1]Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russia
[2]City Clinical Hospital No1, Novosibirsk, Russia

Combined glucose-lowering therapy, comprising of basal insulin with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, has become central to the treatment of type 2 diabetes both at the start of insulin therapy, and as an alternative to basal-bolus insulin. The combination of insulin detemir (insulin analogue) with liraglutide (GLP-1 analogue) reduces fasting and postprandial glycaemia, lowers the risk of hypoglycaemia and does not have a negative impact on body weight. In this literature review, the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles, as well as the potential benefits of combined insulin detemir and liraglutide therapy on diabetic nephropathy and high cardiovascular disease risk were determined. Data from randomised clinical trials and the National Registry were used to assess the clinical efficacy of combined insulin detemir and liraglutide therapy. The different mechanistic actions of insulin detemir and liraglutide resulted in an additive glucose-lowering effect, which did not affect the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of each therapeutic agent.
Keywords: *diabetes mellitus; insulinotherapy; insulin detemir; liraglutide*

CC BY-NC-SA 4.0

Модификация образа жизни, дополняемая назначением метформина, является основным направлением в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2), начиная с его дебюта и далее, при прогрессировании заболевания и необходимости комбинации с другими группами препаратов, включая инсулин [1, 2]. Целесообразность подобной стратегии определяется доказанным влиянием снижения массы тела на прогноз СД2 [3], что послужило основанием для AACE/ACE [4] ввести понятие стадийности ожирения, маркирующим признаком которой служит не ИМТ, в отличие от степени ожирения, а наличие осложнений. Такой подход

© Russian Association of Endocrinologists, 2017
Received: 16.01.2017. Accepted: 14.03.2017.

коррелирует с обоснованной ранее Левитом Ш. с соавт. (2013) «гравицентрической» концепцией лечения СД2, суть которой заключается в нормализации ИМТ у всех пациентов при сокращении объема медикаментозной терапии с акцентом на ее антигипергликемический, а не гипогликемизирующий характер [5]. Однако достижение этих целей до сих пор представляет значительные сложности у большинства пациентов [6], поскольку СД2 является прогрессирующим заболеванием, требующим последовательной титрации и комбинирования антигипергликемических препаратов. В тех случаях, когда монотерапии метформином недостаточно для поддержания адекватного контроля гликемии, принято рассматривать несколько вариантов усиления лечения: назначение ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов ГПП-1 (аГПП-1Р), ингибиторов SGLT2, производных сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионов или инсулина [1, 2]. Понятие «терапевтических целей» включает индивидуализированный выбор препаратов с учетом не только их сахароснижающей эффективности, но и сердечно-сосудистой безопасности, риска гипогликемий и других потенциальных преимуществ в отношении сопутствующих состояний [1, 2]. При этом важно учитывать многокомпонентный патогенез СД2, что предъявляет особые требования к выбору комбинаций препаратов.

Нередкая инертность в терапии диабета приводит к длительной декомпенсации гликемического контроля с последующим развитием и прогрессированием сосудистых осложнений и недостаточности эндогенного инсулина вследствие апоптоза β-клеток на фоне часто длительного и неэффективного использования ПСМ, что со временем служит основанием для назначения препаратов инсулина [7]. Своевременное начало инсулинотерапии при СД2 обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает негативные последствия хронической глюкозотоксичности и липотоксичности, уменьшает нагрузку на секреторную функцию β-клеток, увеличивает продолжительность эндогенной секреции инсулина.

Традиционно большинство врачей для старта инсулинотерапии при СД2 отдают предпочтение препаратам базального инсулина [8]. Однако у 50–70% пациентов не удается достигнуть целевого уровня HbA_{1c} спустя 1 год после начала его применения и титрации [9, 10]. Комбинированное использование пиоглитазона (нерациональная комбинация в соответствии с отечественными алгоритмами) или ПСМ с препаратами инсулина имеет ряд недостатков: увеличение риска задержки жидкости, массы тела и гипогликемических состояний. Препараты инсулина короткого/ультракороткого действия, иДПП-4 и аГПП-1Р направлены в основном на коррекцию постпрандиальных уровней гликемии и заслуживают рассмотрения в качестве стратегии у пациентов, не достигших контроля гликемии на комбинации метформина и базального инсулина. Использование комбинации метформина, препарата с инкретиновым механизмом действия, и инсулина считается наиболее обоснованным вследствие их аддитивного действия и максимального патогенетического воздействия на различные механизмы регуляции углеводного обмена [8].

Двойной механизм инкретиновой терапии, корригирующей дисфункцию как α-, так и β-клеток, затрагивает основные патофизиологические механизмы развития СД [11]. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются также другими клетками, что объясняет внепанкреатические эффекты ГПП-1: замедление опорожнения желудка [12], индукцию чувства насыщения посредством центральных эффектов на гипоталамус [13], что крайне важно для контроля массы тела и гликемии у пациентов с СД2 на фоне ожирения. ГПП-1 также способен защищать β-клетки путем ингибирования их апоптоза [14], предполагая замедление прогрессирования заболевания.

С учетом короткого периода полужизни нативного ГПП-1 разработаны две успешные стратегии инкретиновой терапии: увеличение концентрации ГПП-1 с помощью препаратов экзогенного аГПП-1Р, устойчивых к деградации ДПП-4, и повышение устойчивости эндогенного ГПП-1 путем замедления его деградации с помощью иДПП-4 [15]. Агонисты ГПП-1Р вводятся подкожно 1 или 2 раза в день (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид) либо 1 раз в неделю (пролонгированная форма эксенатида, дулаглутид, албиглутид, семаглутид [16]). Они имеют различную молекулярную структуру: производные эксендина-4 обладают недостаточно высокой аминокислотной гомологичностью (приблизительно 50%) с нативным ГПП-1: эксенатид, ликсисенатид), что отражается на иммуногенности этих препаратов; другие являются аналогами нативного человеческого ГПП-1 с гомологичностью эндогенному ГПП-1 более 90% (лираглутид, албиглутид, семаглутид, дулаглутид). Также аГПП-1Р обладают различной молекулярной массой: эксенатид, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид по размерам сопоставимы с нативным ГПП-1, в то время как размер молекул албиглутида и дулаглутида в 15–20 раз превышает молекулярную массу ГПП-1.

Принципиально важно, что применение инкретиновых препаратов позволяет снижать уровни как гликемии натощак, так и постпрандиальной при низком риске гипогликемии и отсутствии негативного влияния на массу тела (снижение массы тела либо нейтральное влияние на вес) [15].

Снижение гликемии натощак

Относительный вклад уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи варьирует при различных значениях HbA_{1c}. При уровне HbA_{1c} от 7,3 до 8,4% оба эти показателя оказывают одинаковое влияние на общую гликемию. Но при уровне HbA_{1c} выше 8,4% больший вклад вносит уровень глюкозы крови натощак; в таких ситуациях снижение гликемии натощак является первоочередной задачей сахароснижающей терапии [17].

Главным эффектом базального инсулина является снижение именно гликемии натощак, достигаемое через повышение периферической (в основном, в мышечной и жировой тканях) утилизации глюкозы и сниже-

ние ее продукции в печени [18]. Агонисты рецепторов ГПП-1 и иДПП-4 снижают уровень гликемии натощак посредством других механизмов; основным является глюкозозависимое ингибирование секреции глюкагона островковыми альфа-клетками [19]. Эта способность инкретиновых препаратов определяющая, поскольку в условиях неконтролируемого СД2 α-клетки «слепнут», в результате чего в ответ на гипергликемию повышают секрецию глюкагона [20, 21]. Нужно помнить, что на фоне приема ПСМ со временем секреция глюкагона также повышается [22].

Снижение уровня гликемии натощак также обусловлено прямым действием ГПП-1 на печень [23]. Таким образом, инсулин и инкретиновые препараты способны дополнять действие друг друга в снижении уровня гликемии натощак.

Снижение постпрандиальной гликемии

При умеренном повышении уровня HbA_{1c} больший вклад вносит постпрандиальная гликемия [17]. Она вызывает активацию свертывающей системы крови, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровней триглицеридов, свободных радикалов и маркеров перекисного окисления липидов при снижении биологической активности NO, что способствует развитию атеросклероза и эндотелиальной дисфункции.

Основными механизмами, регулирующими уровень постпрандиальной гликемии, являются скорость опорожнения желудка и гормональный ответ островковых клеток на прием пищи [24]. При практическом отсутствии влияния базального инсулина на постпрандиальную гликемию, аГПП-1Р снижают ее уровень главным образом за счет ингибирования опорожнения желудка [12, 23]. Отметим, что для этого эффекта ГПП-1 характерна тахифилаксия: ослабление со временем при длительной стимуляции рецепторов ГПП-1 [25].

Показано, что аГПП-1Р короткого действия (эксенатид, ликсисенатид) оказывают более выраженное влияние на моторику желудка, вызывая более существенное замедление его опорожнения в сравнении с препаратами длительного действия (лираглутидом, эксенатидом для введения 1 раз в неделю) [24, 26, 27]. В то же время, иДПП-4 практически не способны ингибировать опорожнение желудка [28], снижая уровень постпрандиальной гликемии за счет подавления выработки глюкагона и стимуляции β-клеток [29]. Таким образом, оба класса инкретиновых препаратов эффективно снижают уровень постпрандиальной гликемии и восполняют недостаточное влияние на этот показатель препаратов базального инсулина, обеспечивая синергизм действия при их совместном применении с базальным инсулином.

Гипогликемии

Гипогликемия – наиболее частый побочный эффект сахароснижающей терапии, часто лимитирующий достижение оптимального контроля гликемии. Негативными последствиями гипогликемии являются не только непосредственное ухудшение качества жизни, но также увеличение массы тела, недостижение целевых уровней гликемии, увеличение риска сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений [30, 31].

Инсулинотерапия, особенно длительная, ассоциирована с высоким риском гипогликемий, которые нехарактерны для препаратов с инкретиновым эффектом [30], что связано с глюкозозависимостью островковых эффектов ГПП-1, при которой глюкагоновый ответ на гипогликемии сохраняется или даже усиливается [32]. То есть препараты с инкретиновым механизмом действия улучшают ответ на гипогликемии, индуцированные действием препаратов инсулина, при их совместном использовании.

Масса тела

Традиционно улучшение гликемического контроля на фоне инсулинотерапии ассоциируется с увеличением массы тела [7], что является неблагоприятным фактором риска и лимитирующим фактором при выборе сахароснижающей терапии у больных СД2 и ожирением. В случае недостижения у них контроля гликемии на фоне инсулинотерапии негативные кардиометаболические эффекты обусловлены сочетанием сразу трех факторов риска сосудистой патологии: упорной гипергликемией, ожирением и инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией.

Основным фактором прибавки веса на фоне инсулинотерапии считается уменьшение глюкозурии [33]. К другим механизмам увеличения массы тела относят изменение пищевого поведения у пациентов, испытывающих страх перед гипогликемиями [34], а также прямое воздействие инсулина на липогенез [35] и его участие в центральных механизмах регуляции аппетита [36, 37].

Большой арсенал инсулинов позволяет подходить к выбору режима терапии и препаратов с учетом индивидуальных потребностей и ограничений пациента. Так, инсулин детемир не оказывает негативного влияния на массу тела [10], что обусловлено его центральным влиянием, опосредованным участием в регуляции чувства голода и насыщения, низким риском гипогликемий и улучшением их распознавания, выраженной гепатоселективностью, слабо выраженным липотропизмом, а также влиянием на синтез гормонов, регулирующих аппетит и энергообмен [38].

В свою очередь, минимизируя риск развития гипогликемий, терапия, основанная на инкретиновом эффекте, предупреждает увеличение массы тела [11]. При этом иДПП-4 оказывают вес-нейтральный эффект, в то время как аГПП-1Р способствуют снижению веса, индуцируя чувство насыщения через эффекты в гипоталамусе с последующим снижением потребления пищи [13].

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) аГПП-1Р, в том числе лираглутида, было показано клинически значимое дозозависимое долгосрочное снижение веса, особенно заметное у лиц с вы-

раженным ожирением [3, 6]. По данным мета-анализа 18 РКИ [39], среднее снижение массы тела при длительном приеме (не менее 20 недель) аГПП-1Р у пациентов с СД2 составило 2,8 кг.

Итак, комбинированное использование именно аГПП-1Р с инсулином обладает важным преимуществом в нейтрализации негативного влияния на вес пациента со стороны последнего.

Эффекты, модифицирующие течение заболевания

СД2 является прогрессирующим заболеванием вследствие постепенного снижения функции β-клеток за счет различных механизмов [40]. Препараты инсулина способствуют улучшению функции β-клеток за счет нормализации уровня гликемии натощак, ликвидации эффекта глюкозотоксичности и уменьшения нагрузки на β-клетку. Инкретиновая терапия также способна ингибировать апоптоз [14] и улучшать функцию β-клеток [41, 42]. Складывается впечатление о том, что гипотеза «отдыха β-клетки», сформулированная на основании данных применения инсулинотерапии в дебюте СД2 [43], приобретает большую актуальность в условиях своевременной комбинации левемира и лираглутида.

Безопасность комбинации инкретиновых препаратов с инсулином

Многочисленные РКИ и клинический опыт продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности и хорошую переносимость инкретиновой терапии. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне применения аГПП-1Р являются гастроинтестинальные явления (тошнота, рвота, диарея), обычно возникающие в начале применения аГПП-1Р, слабо выраженные и, как правило, транзиторного характера [15, 44].

Поскольку аГПП-1Р являются препаратами на основе белковых молекул, то их применение может приводить к антителообразованию. Данное явление более характерно для аналогов эксендина-4 (эксенатида и ликсисенатида) в сравнении с аналогами ГПП-1. При применении лираглутида, включая длительную терапию, риск образования антител значительно ниже, чем при приеме других аГПП-1Р [45].

Безопасность иДПП-4 и аГПП-1Р в отношении развития панкреатита и злокачественных новообразований продолжает изучаться. Однако многочисленные проспективные исследования, мета-анализы РКИ и данные контроля за фармакобезопасностью этих препаратов продемонстрировали отсутствие повышения риска развития острого панкреатита и рака поджелудочной железы при применении инкретиновых препаратов, в том числе лираглутида [44, 46, 47]. Все же пациентам с анамнезом острого или хронического панкреатита не рекомендуется назначать препараты аГПП-1Р.

В исследованиях у грызунов была выявлена связь применения аГПП-1Р с развитием медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) [48]. Но исследования на модели других животных и у людей не продемонстрировали повышение риска развития МРЩЖ, возможно, вследствие более низкой экспрессии рецепторов ГПП-1 в С-клетках щитовидной железы и отсутствия их активации у человека под воздействием этих препаратов [49]. Согласно инструкции к препарату Виктоза®, у пациентов с заболеваниями щитовидной железы требуется осторожность при его использовании.

Поскольку терапия на основе эффекта инкретинов – достаточно новое направление в лечении СД2, изучению долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности на фоне ее применения в последние годы посвящено большое количество исследований. Отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий при длительном применении большинства иДПП-4 [50] и аГПП-1Р [51] подтверждено результатами мета-анализов и РКИ [52]. Одновременно данные об ассоциации терапии аГПП-1Р со снижением массы тела и маркеров воспаления, улучшением профилей АД и липидов крови [38, 53] позволяют предположить наличие благоприятного комплексного кардиометаболического действия.

В исследовании LEADER (n=9340, медиана наблюдения 3,8 лет) в группе пациентов, получавших лираглутид, было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР =0,78; 95% ДИ 0,66–0,93; P=0.007), а также скорости наступления смерти от любых причин (ОР=0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; P=0,02) [54]. Также была отмечена тенденция к снижению риска наступления нефатальных инфаркта и инсульта. Аналогичные результаты были получены в отношении госпитализации по сердечной недостаточности и случаев острого панкреатита в группе лираглутида по сравнению с плацебо.

Объяснением полученных впервые результатов по кардиопротекции ГПП-1 могут быть новые (2016) данные о кардиоваскулярных эффектах лираглутида. Так, препарат увеличивал фракцию выброса левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема ST [55] и в 3 раза снижал риск развития феномена no-reflow при проведении коронарной ангиопластики [56]. In vitro лираглутид ингибировал апоптоз кардиомиоцитов в условиях гипоксии/реоксигенации [57]. Показана способность лираглутида уменьшать зону инфаркта, снижать выраженность оксидативного стресса в зоне повреждения, сохранять сократительную способность ишемизированного миокарда, ингибируя при этом формирование фиброза [58].

Считается, что инсулинотерапия сама по себе не повышает сердечно-сосудистые риски; опасение на этот счет связано с характерным для нее развитием гипогликемий и увеличением массы тела [59]. По данным систематического обзора Price H.I. и соавт. (2015) [60], исследований, использующих твердые (не суррогатные) конечные точки для оценки клинической эффективности и безопасности различных режимов инсулинотерапии у пациентов с СД2, чтобы подтвердить или исключить неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты дли-

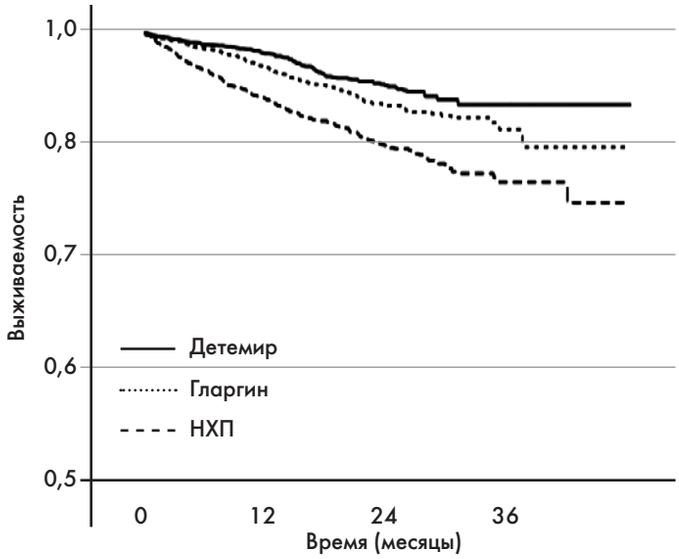

Рис. 1. Выживаемость больных СД2 при использовании различных препаратов базального инсулина [61].

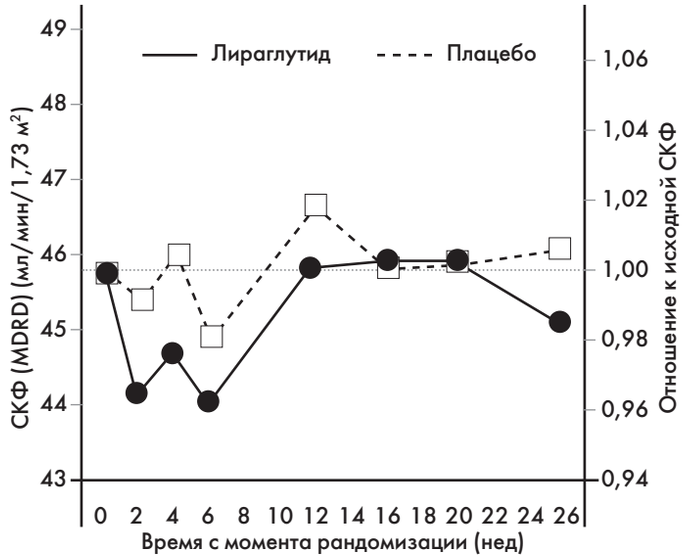

Рис. 2. Динамика СКФ у пациентов с СД2 и ХБП С3 в течение 26 недель при терапии лираглутидом в сравнении с плацебо [67].

тельной терапии экзогенным инсулином, пока недостаточно.

При этом Strandberg A.Y. с соавт. (2016) на основании анализа национальных регистров Финляндии, включившего 23 751 пациента с СД2 в возрасте >40 лет, начавших применение базального инсулина в период 2006–2009 гг., показали, что применение детемира ассоциируется с лучшей выживаемостью (рис. 1), снижает общую смертность на 61% в сравнении с НПХ и на 29% в сравнении с гларгином, а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований на 58% в сравнении с инсулином НПХ [61]. Данные Makino H. и соавт. (2016) об итогах 24-недельного перекрестного РКИ влияния добавления детемира в сравнении с гларгином к терапии пероральным сахароснижающим препаратом на эндотелий и уровни адипокинов (32 пациента с СД2 и неадекватным контролем гликемии) продемонстрировали повышение потоко-опосредованной вазодилатации (по данным нагрузочного стресс-теста для сосудов) и значительное снижение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 в группе детемира в сравнении с гларгином при сопоставимом уровне контроля гликемии (по HbA_{1c}) в обеих группах [62]. Напротив, в группе гларгина, в отличие от детемира, отмечалось повышение соотношения лептин/адипонектин и снижение уровня грелина.

По данным систематического обзора Wu J.W. и соавт. (2016), включившего 16 когортных исследований и 3 исследования по типу случай-контроль с периодом наблюдения от 0,9 до 7,0 лет, в 4 исследованиях отмечалось увеличение риска развития рака молочной железы у пациентов, получавших инсулин гларгин. Инсулин детемир не продемонстрировал связи с развитием новообразований [63].

В настоящее время нет оснований беспокоиться об ухудшении профилей безопасности и переносимости препаратов базального инсулина и аГПП-1Р при их одновременном применении [64].

Учитывая, что нефропатия является частым осложнением СД2, а сам диабет – основным фактором прогрессирования хронической болезни почек [65], особое значение при выборе сахароснижающих препаратов имеет их безопасность в отношении функционального состояния почек. Важной характеристикой лираглутида является отсутствие у него неблагоприятных почечных эффектов. Так, в исследовании у пациентов с СД2 и нарушением функции почек не было выявлено значимого изменения параметров фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата [65]. Более того, результаты 26-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ (LIRA-RENAL) с участием 279 пациентов с СД2 с уровнем HbA_{1c} от 7 до 10% и умеренным снижением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м^2 по формуле MDRD) показали сохранение сахароснижающего потенциала лираглутида (в дозе 1,8 мг) при удовлетворительной его переносимости [67]. Различие между группами в снижении уровня HbA_{1c} к концу исследования составило 0,66% (P<0,0001), массы тела – 1,32 кг (p=0,0052) в пользу лираглутида. При этом 52,8% пациентов в группе лираглутида и 19,5% пациентов в группе плацебо достигли уровня HbA_{1c}<7,0%. Не было значимых различий в изменении СКФ (рис. 2), соотношении альбумин/креатинин и частоте гипогликемических состояний спустя 6 месяцев после начала терапии.

На основании этих данных, лираглутид, согласно действующей инструкции, разрешен к использованию у пациентов с легкой почечной недостаточностью при отсутствии необходимости коррекции дозы (не рекомендуется применение у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек).

Клинические исследования

Особый интерес представляют результаты открытого РКИ [68] по изучению эффектов присоединения

лираглутида у пациентов с СД2 (HbA_{1c}>7,0%), получавших монотерапию метформином или его комбинацию с ПСМ (n=988). Добавление лираглутида (1,8 мг 1 раз в день на фоне отмены ПСМ) к терапии метформином привело к достижению уровня HbA_{1c}<7,0% у 61% пациентов (среднее снижение HbA_{1c} составило 1,3%). Дополнительное назначение инсулина детемир пациентам, не достигшим целевого уровня HbA_{1c}<7,0% на фоне терапии лираглутидом и метформином, способствовало дополнительному снижению HbA_{1c} в среднем на 0,5% через 26 недель (достигнутый эффект сохранялся и через 52 недели), тогда как в группе контроля (продолжение терапии лираглутидом и метформином) уровень HbA_{1c} оставался без изменений (в среднем увеличился на 0,02% через 26 недель и на 0,01% – через 52 недели; различие в исследуемых группах было клинически значимым и составило -0,51%, 95% ДИ -0,70;-0,31; p<0,0001). 43% пациентов после добавления к терапии детемира достигли уровня HbA_{1c} 7,0% через 26 недель лечения по сравнению с 17% – в группе контроля (p<0,0001); через 52 недели лечения – соответственно 52% и 22% (p<0,0001) без эпизодов тяжелых гипогликемий (частота легких гипогликемий в обеих группах была сопоставимо низкой – 0,034–0,228 эпизодов/паценто-лет).

Вместе с тем достигнутое на фоне применения лираглутида (до старта терапии детемиром) снижение массы тела (на 3,5 кг от исходной) оставалось стабильным, несмотря на добавление инсулина детемир (изменение -0,05 кг), и продолжало снижаться (дополнительное снижение на 1,02 кг через 52 недели; межгрупповое различие составило 0,97 кг, 95% ДИ 0,04–1,91; p=0,04). Таким образом, добавление детемира к лираглутиду (+метформин) способствует улучшению контроля гликемии при поддержании стабильной массы тела и без увеличения риска гипогликемий.

Улучшение контроля СД2 с помощью указанной комбинации препаратов подтверждают данные изучения фармакокинетических ($AUC_0(-)_{24}$ (h), C(max)) и фармакодинамических (AUC(GIR) $_0(-)_{24}$ (h), GIR(max)) параметров при монотерапии инсулином детемир в режиме одной инъекции в комбинации с лираглутидом в дозе 1,8 мг у пациентов с СД2 (n=33) [68]. На рис. 3 представлены показатели GIR в условиях эугликемического клэмпа после однократного первого подкожного введения инсулина детемир в дозе 0,5 ЕД/кг массы тела (без лираглутида) и через 3 недели ежедневного применения детемира 1 раз в день (в дозе 0,5 ЕД/кг массы тела в сутки) и ежедневного введения лираглутида в дозах от 0,6 до 1,8 мг/день (период титрования дозы), а также на 36-й день (через 2 недели применения лираглутида в постоянной дозе 1,8 мг/день).

Изучение фармакологических профилей детемира и лираглутида (в дозе 1,8 мг) при их совместном применении у пациентов с СД2 показало, что в равновесном состоянии лираглутид и инсулин детемир взаимно усиливают сахароснижающий эффект, не оказывая значимого влияния на фармакокинетические параметры (AUC и C_{max}) друг друга [69]. Также введение лираглутида

Рис. 3. Иллюстрация аддитивного эффекта при использовании комбинации детемира и лираглутида [68].

не влияло на концентрацию детемира в течение 24 часов, а сумма AUC (GIR) лираглутида (1982 мг/кг) и детемира (1058 мг/кг) при использовании по отдельности была сопоставимой при их совместном использовании (2947 мг/кг). Таким образом, комбинация лираглутида в дозе 1,8 мг и детемира характеризуется аддитивным сахароснижающим эффектом без взаимного влияния на фармакодинамический и фармакокинетический профили.

Также и при изучении стратегии интенсификации инсулинотерапии с помощью добавления лираглутида к детемиру (±метформин) у пациентов с СД2 и уровнем HbA_{1c} 7–10% было продемонстрировано значительное улучшение контроля гликемии, снижение массы тела и систолического АД по сравнению с плацебо [70].

В другом исследовании, включившем пациентов с СД2 и ожирением, добавление к проводимой инсулинотерапии эксенатида (2 раза в день; n=21) или лираглутида (1 раз в день; n=40) через 7 месяцев лечения привело к снижению уровня HbA_{1c} на 1,0% (исходный уровень HbA_{1c} 8,9%) при снижении средней суточной дозы инсулина с 91 ЕД до 52 ЕД и незначительном количестве гипогликемий [71].

Аналогично, при исследовании другого базального инсулина – аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек интенсификация терапии у пациентов с СД2 без целевого контроля гликемии на базальном инсулине (+метформин) путем добавления лираглутида также показала дополнительное достоверное и клинически значимое снижение уровня HbA_{1c} (в среднем на -0,74% против -0,39%) при большем снижении веса (в среднем на -2,8 кг против +0,9 кг) и меньшей частоте подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий, по сравнению с добавлением одной инъекции прандиального инсулина в день [72].

Более того, даже у пациентов с высокой инсулинорезистентностью, получающих инсулинотерапию (средняя суточная доза инсулина 192 ЕД), добавление к проводи-

мой терапии лираглутида позволило в течение 12 недель достигнуть клинически значимого снижения уровня HbA_{1c} (в среднем на -1,4% при исходном среднем уровне HbA_{1c} 8,5%) при одновременном уменьшении дозы инсулина на 28%, снижении массы тела в среднем на 5 кг (средняя исходная масса тела была 136 кг) и без увеличения риска гипогликемий [73].

Вместо заключения

В настоящее время общепризнано, что метформин, аГПП-1Р и иДПП-4 являются препаратами первой линии в терапии СД2. При этом однозначного мнения в отношении предпочтений при дальнейшей интенсификации лечения нет. Наиболее часто используемые для интенсификации терапии аналогом ГПП-1Р (±метформин) ПСМ и тиазолидиндионы способствуют увеличению веса, кроме того, ПСМ неизбежно повышают риск гипогликемий, так же как и добавление прандиального инсулина для интенсификации базальной инсулинотерапии. В то же время использование иДПП-4 и ингибиторов α-глюкозидазы для интенсификации инсулинотерапии нецелесообразно ввиду их скромного сахароснижающего эффекта. Перспективной является комбинация инсулинотерапии с ингибиторами SGLT2 [74], что ограничивается их побочными эффектами в отношении мочевыводящих путей; при этом ингибиторы SGLT2 не корригируют важный механизм гипергликемии – гиперглюкагонемию; их комбинация с аГПП-1Р в настоящее время изучается [75]. Нецелесообразным является совместное применение аГПП-1Р и иДПП-4 для взаимного усиления их сахароснижающего потенциала, поскольку обе группы препаратов воздействуют на одни и те же патогенетические механизмы. При этом комбинированная терапия аГПП-1Р и базальным инсулином открывает дополнительные возможности для достижения индивидуальных целей гликемического контроля у пациентов с СД2.

К преимуществам комбинированной терапии относится быстрое устранение глюкозотоксичности, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и повышение эндогенной секреции инсулина. Имея разный механизм действия, сочетание базального инсулина и аналога ГПП-1Р лираглутида обеспечивает более выраженный антигипергликемический эффект, чем у каждого препарата в отдельности. Помимо подобного аддитивного действия, комбинация лираглутида с детемиром имеет более низкий риск развития гипогликемии и отсутствие негативного влияния на массу тела в сравнении с инсулинотерапией.

Применение комбинированной сахароснижающей терапии длительно действующими аналогами базального инсулина и ГПП-1 наиболее оправдано у пациентов, не достигших целевого уровня HbA_{1c} при использовании каждого из этих препаратов в отдельности (в сочетании или без пероральных сахароснижающих препаратов). Также применение препаратов один раз в сутки повышает комплаенс пациентов.

Комбинированное применение лираглутида и препаратов базального инсулина является эффективным и безопасным вариантом интенсификации терапии у пациентов, исходно получающих инкретиновые препараты (+метформин), но не достигших целевых параметров HbA_{1c}. Также назначение инкретиновой терапии целесообразно у пациентов, получающих инсулин при сохранении высоких показателей постпрандиальной гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии. У пациентов с уровнем HbA_{1c}<7,5% следует уменьшать дозу инсулина перед назначением инкретиновых препаратов [76].

Таким образом, союз инкретиновой терапии и препаратов инсулина может быть достигнут как при добавлении инкретиновых препаратов к инсулину, так и наоборот. В стандартах ADA/EASD комбинация базального инсулина с аГПП-1Р рассматривается как альтернатива базис-болюсной инсулинотерапии [1]. А более раннее использование этой комбинации может быть эффективно из соображений предотвращения прогрессирования заболевания и поддержания его долгосрочного контроля. Возможно и одновременное назначение препаратов обеих групп пациентам с недостаточным метаболическим контролем, получающим метформин.

Очень важно, что добавление инсулина детемир к ранее проводимой терапии лираглутидом не требует изменения общепринятого алгоритма титрования дозы базального инсулина и, следовательно, позволяет достичь значимого улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2 при минимальных неблагоприятных последствиях интенсификации терапии, не усложняя лечение.

Анализ современной доказательной базы отдает предпочтение именно комбинации инсулина детемир и лираглутида [67, 68, 70, 76], хотя имеются данные об эффективности совместного применения и других препаратов базального инсулина и аГПП-1.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Финансирование написания статьи за счет личных средств авторов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Руяткина Л.А. – идея, концепция и дизайн обзора литературы, выбор исследований и анализ полученных данных, компоновка текста, его редактирование; Сорокин М.Ю. – сбор и обработка материалов, выбор исследований и анализ полученных данных, написание чернового текста.

Список литературы | References

1. 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
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №4. – С. 6-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapyin type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2011;14(4):6-17. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-5810
3. Grams J, Garvey WT. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. Curr Obes Rep. 2015;4(2):287-302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x
4. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014;20(9):977-989. doi: 10.4158/EP14280.PS
5. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №1. – С. 91-102. [Levit S, Filippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept. Diabetes mellitus. 2013;16(1):91-102. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-3603
6. Arbeeny CM. Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies. Obes Res. 2004;12(8):1191-1196. doi: 10.1038/oby.2004.150
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Абусуев С.А., и др. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – №5. – С. 9-16. [Dedov II, Shestakova MV, Abusuev SA, Valeeva FV, Verbovoy AF, Galstyan GR, et al. Optimizatsiya i intensifikatsiya insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa (klinicheskie rekomendatsii). Diabetes mellitus. 2010;13(5):9-16. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6049
8. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin: realizing the potential in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2:S226-232. doi: 10.2337/dcS13-2036
9. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007;357(17):1716-1730. doi: 10.1056/NEJMoa075392
10. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(3):408-416. doi: 10.1007/s00125-007-0911-x
11. Ahren B. Beta- and alpha-cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance: outcome of a 12-year prospective study in postmenopausal Caucasian women. Diabetes. 2009;58(3):726-731. doi: 10.2337/db08-1158
12. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans.. 1997;273(5):E981-E988.
13. Gutzwiller J-P, Drewe J, Göke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276(5):R1541-R1544.
14. Joly E, Prentki M, Buteau J, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. Diabetologia. 2004;47(5):806-815. doi: 10.1007/s00125-004-1379-6
15. Ahrén B. Incretin therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. EurDiabet Nursing. 2013;10(1):31-36. doi: 10.1002/edn.221
16. Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-7380. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726
17. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(12):2508-2514. doi: 10.2337/dc11-0632
18. Gonzalez-Sanchez JL, Serrano-Rios M. Molecular basis of insulin action. Drug News Perspect. 2007;20(8):527-531. doi: 10.1358/dnp.2007.20.8.1157615
19. Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. Diabetologia. 2005;48(9):1700-1713. doi: 10.1007/s00125-005-1878-0
20. Holt P. Diabetes in hospital: a practical approach for healthcare professionals. John Wiley & Sons; 2009. doi: 10.1002/9780470749746
21. Ahren B, Foley JE, Ferrannini E, et al. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. Diabetes Care. 2010;33(4):730-732. doi: 10.2337/dc09-1867
22. Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. Diabetologia. 2013;56(1):156-161. doi: 10.1007/s00125-012-2738-3
23. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinstrasser A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes--relationship to postprandial glycemia. Regul Pept. 2013;185:1-8. doi: 10.1016/j.regpep.2013.04.001
24. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. Diabetes. 2011;60(5):1561-1565. doi: 10.2337/db10-0474
25. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. The Lancet. 2008;372(9645):1240-1250. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61206-4
26. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, et al. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):531-538. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x
27. Vella A, Bock G, Giesler PD, et al. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(5):737-744. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03235.x
28. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2078-2084. doi: 10.1210/jc.2003-031907
29. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:155-163. doi: 10.2147/VHRM.S33934
30. Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Березовская Г.А. К вопросу о приоритетах сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: сердечно-сосудистые аспекты гипогликемий. // Сердце. – 2013. – №4. – С. 207-213. [Ruyatkina LA, Watkin DS, Berezovskaya GA. To the question about the priorities of hypoglycemic therapy of diabetes mellitus type 2: cardiovascular aspects of hypoglycemia. Heart. 2013;4:207-213 (in Russ)].
31. Ahrén B, Farngren J, Persson M, et al. Improved glucagon dynamics during hypoglycaemia and food-rechallenge by DPP-4 inhibition by vildagliptin in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2013;56suppl 1:S51–S52
32. Bagg W, Plank LD, Gamble G, et al. The effects of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes. DiabetesObesMetab. 2001;3(6):410-416. doi: 10.1046/j.1463-1326.2001.00153.x
33. Strachan MW, Ewing FM, Frier BM, et al. Food cravings during acute hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Physiol Behav. 2004;80(5):675-682. doi: 10.1016/j.physbeh.2003.12.003
34. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. EMBO Rep. 2001;2(4):282-286. doi: 10.1093/embo-reports/kve071
35. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778):661-671.
36. Ryan M, Livingstone MBE, Ducluzeau PH, et al. Is a Failure to Recognize an Increase in Food Intake a Key to Understanding Insulin-Induced Weight Gain? Diabetes Care. 2007;31(3):448-450. doi: 10.2337/dc07-1171
37. Руяткина Л.А., Сорокин М.Ю. Детемир (Левемир): современные парадигмы инсулинотерапии // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №4. – С. 56-64. [Ruiatkina LA, Sorokin MI. Detemir (Levemir): modern paradigms of insulin therapy. Problems of Endocrinology. 2013;59(4):56-64. (in Russ)] doi: 10.14341/probl201359456-64
38. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771
39. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev. 2007;28(2):187-218. doi: 10.1210/10.1210/er.2006-0038
40. Kondo Y, Satoh S, Osada UN, Terauchi Y. Early liraglutide treatment improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Endocr J. 2015;62(11):971-980. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0206
41. Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic beta-cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial. Diabetes Care. 2014;37(12):3270-3278. doi: 10.2337/dc14-0893
42. Raz I, Mosenzon O. Early insulinization to prevent diabetes progression. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2:S190-197. doi: 10.2337/dcS13-2014
43. Funch D, Gydesen H, Tornoe K, et al. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):273-275. doi: 10.1111/dom.12230
44. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the

Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1695-1702. doi: 10.1210/jc.2010-2822
45. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes Obes Metab. 2010;12(6):485-494. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01215.x
46. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98(2):271-284. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.008
47. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. Endocrinology. 2010;151(4):1473-1486. doi: 10.1210/en.2009-1272
48. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):2027-2031. doi: 10.1210/jc.2011-0599
49. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):112-120. doi: 10.1111/dom.12000
50. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014;16(1):38-47. doi: 10.1111/dom.12175
51. Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Овсянникова А.К. К вопросу о контроле углеводного обмена при остром коронарном синдроме с дисгликемией. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т. 15. – №4. – С. 265–271 [Ruyatkina L A, Watkin DS, Ovsyannikova A K. To the question of the control of carbohydrate metabolism in acute coronary syndrome with dysglycemia. Heart: journal for practitioners. 2016;15(4):265-271 (in Russ)]
52. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. Am J Cardiol. 2011;108(3 Suppl):33B-41B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.046
53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
54. Chen WR, Shen XQ, Zhang Y, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Endocrine. 2016;52(3):516-526. doi: 10.1007/s12020-015-0798-0
55. Chen WR, Tian F, Chen YD, et al. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016;208:109-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.009
56. Liu M, Shen Y, Chen C, et al. Protective effect of glucagon-like peptide-1 analogue on cardiomyocytes injury induced by hypoxia/reoxygenation. ZhonghuaNeiKeZaZhi. 2016;55(4):311-316.
57. Wang X, Ding Z, Yang F, et al. Modulation of myocardial injury and collagen deposition following ischaemia-reperfusion by linagliptin and liraglutide, and both together. Clinl Sci. 2016;130(15):1353-1362. doi: 10.1042/cs20160061
58. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. Diabetes Ther. 2016;7(2):187-201. doi: 10.1007/s13300-016-0153-3
59. Price HI, Agnew MD, Gamble JM. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. BMJ Open. 2015;5(3):e006341. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006341
60. Strandberg AY, Hoti FJ, Strandberg TE, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. PLoS One. 2016;11(3):e0151910. doi: 10.1371/journal.pone.0151910
61. Makino H, Tanaka A, Hosoda H, et al. Effect of basal insulin therapy on vascular endothelial function and adipokine profiles in people with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2016;33(12):1737-1743. doi: 10.1111/dme.13151
62. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, et al. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. Diabetes Care. 2016;39(3):486-494. doi: 10.2337/dc15-1816
63. Buturovic BA, Ristic LB, Narancic AM. Effects of Teraphy with Basal Insulin Analogues Combined with GLP 1 Analogues and Metformin in the Treatment of Obese Patients with Poorly Regulated Postprandial Glycemia. Med Arch. 2014;68(5):313-316. doi: 10.5455/medarh.2014.68.313-316
64. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 (vol 33, pg S11, 2010). Diabetes care. 2010;33(3):692-692.
65. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. British Journal of Clinical Pharmacology. 2009;68(6):898-905. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x
66. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(2):222-230.
67. Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, et al. One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. J Diabetes Complications. 2013;27(5):492-500. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.008
68. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, et al. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):75-80. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01322.x
69. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(11):1056-1064. doi: 10.1111/dom.12539
70. Lind M, Jendle J, Torffvit O, Lager I. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. Prim Care Diabetes. 2012;6(1):41-46. doi: 10.1016/j.pcd.2011.09.002
71. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes Obes Metab. 2014;16(7):636-644. doi: 10.1111/dom.12262
72. Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The effect of liraglutide added to U-500 insulin in patients with type 2 diabetes and high insulin requirements. Diabetes Technol Ther. 2011;13(5):592-595. doi: 10.1089/dia.2010.0221
73. John M, Gopinath D, Jagesh R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with insulin in type 2 diabetes: Clinical perspectives. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(1):22-31. doi: 10.4103/2230-8210.172268
74. Gurgle HE, White K, McAdam-Marx C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. VascHealthRiskManag. 2016;12:239.
75. Ahrén B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. World J Diabetes. 2014;5(1):40. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.40
76. Пашкова Е.И. Новые терапевтические возможности в лечении сахарного диабета 2-го типа: добавление к лираглутиду инсулина детемир // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №4. – С. 50-55. [Pashkova EI. The new therapeutic modalities for the treatment of type 2 diabetes mellitus: insulin detemir added to liraglutide. Problems of Endocrinology. 2013;59(4):50-55. (in Russ)] doi: 10.14341/probl201359450-55.

Информация об авторах [Authors Info]

Руяткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [**Lyudmila A. Ruyatkina**, MD, PhD, Professor]; адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д.52 [address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630099 Russian Federation]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6762-5238; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru.

Сорокин Максим Юрьевич – врач-эндокринолог [Maksim Y. Sorokin, MD].

Цитировать:

Руяткина Л.А., Сорокин М.Ю. Новые возможности достижения целевого гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием комбинированной терапии лираглутидом и инсулином детемир: основания для альянса // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 142-150. doi: 10.14341/7875

To cite this article:

Ruyatkina LA, Sorokin MY. Combined insulin detemir and liraglutide therapy in type 2 diabetic patients: a base for an alliance. *Diabetes mellitus.* 2017;20(2):142-150. doi: 10.14341/7875