

Комбінована терапія аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 ліраглутидом і базальним інсуліном: фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і практичний досвід застосування

Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті наведено фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і результати власного практичного досвіду застосування комбінованої терапії базальним інсуліном з аналогом глюкагоноподібного пептиду 1. Визначено показання до такої терапії, схеми її проведення, переваги та ефективність.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, лікування.

Комбіновану терапію базальним інсуліном з агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1), яка є новою терапевтичною стратегією в лікуванні цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), було введено в клінічну практику після офіційного затвердження на початку 2012 року. Поєднання застосування базального інсуліну з АР ГПП-1, на відміну від комбінації базального інсуліну з традиційними пероральними цукрознижувальними препаратами

(ПЦЗП) або болюсним інсуліном, дозволяє поліпшити глікемічний контроль із мінімальним ризиком гіпоглікемії та збільшення ваги. Останнім часом ця стратегія лікування викликає дедалі більший інтерес у клініцистів з огляду на прогресуючий характер ЦД2 із поступовою втратою відповіді на актуальну цукрознижувальну терапію, поширеність ожиріння серед хворих на ЦД2 і необхідність запобігання гіпоглікеміям, які не лише погіршують якість життя пацієнта, але й сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень [1].

АР ГПП-1 здатні посилювати або навіть нормалізувати так званий інкретиновий ефект —

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

стимуляцію секреції інсуліну внаслідок всмоктування вуглеводів, білків і жирів із кишечника. Іншими метаболічними ефектами АР ГПП-1, напряду не пов'язаними із секрецією інсуліну, є затримка спорожнення шлунка та посилення відчуття ситості, а також пригнічення секреції глюкагону та його впливу на глюконеогенез у печінці під час їди. Аналог АР ГПП-1 — ліраглутид завдяки подовженій дії та вищій концентрації пептиду в крові забезпечує ці ефекти не лише після приймань їжі, але й між ними, впливаючи як на постпрандіальну, так і на глікемію натще.

Приблизно 35% підйому рівня глюкози в крові після приймання їжі в пацієнтів із ЦД2 залежить від швидкості спорожнення шлунка [2]. Завдяки затримці спорожнення шлунка на тлі застосування АР ГПП-1 набагато менше інсуліну необхідно для зниження піку глікемії після приймання їжі.

У регуляції вуглеводного обміну дуже важливою є функція контрінсулярного гормону глюкагону. Вже понад 40 років тому описано «парадоксальну» реакцію секреції глюкагону після споживання вуглеводів або білків у па-

цієнтів із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) і ЦД2 [3]. У здорових людей їжа, що містить вуглеводи, пригнічує секрецію глюкагону, тоді як їжа, що містить білок, її підвищує. У пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 концентрація глюкагону в крові натще підвищена відносно рівня глюкози в крові. Крім того, вплив споживання їжі, що містить вуглеводи, на секрецію глюкагону обмежений; інколи в деяких хворих на діабет навіть відзначається «парадоксальний» підйом рівня глюкагону після споживання вуглеводів. Білок-стимульована відповідь секреції глюкагону за цукрового діабету зберігається, але рівень цієї відповіді є неадекватно високим порівняно з постпрандіальною гіперглікемією [4]. Отже, гіперглюкагонемія натще та підвищена секреція глюкагону після приймання їжі є складовими гіперглікемії за ЦД2. У дослідженнях доведено, що аналог АР ГПП-1 ліраглутид ефективно знижує рівень глюкагону як натще, так і постпрандіально [5].

Одним із перших порушень за ЦД2, що спостерігаються вже на стадії предіабету, є втрата першої фази секреції інсуліну [6]. Доведено, що АР ГПП-1 ліраглутид ефективно віднов-

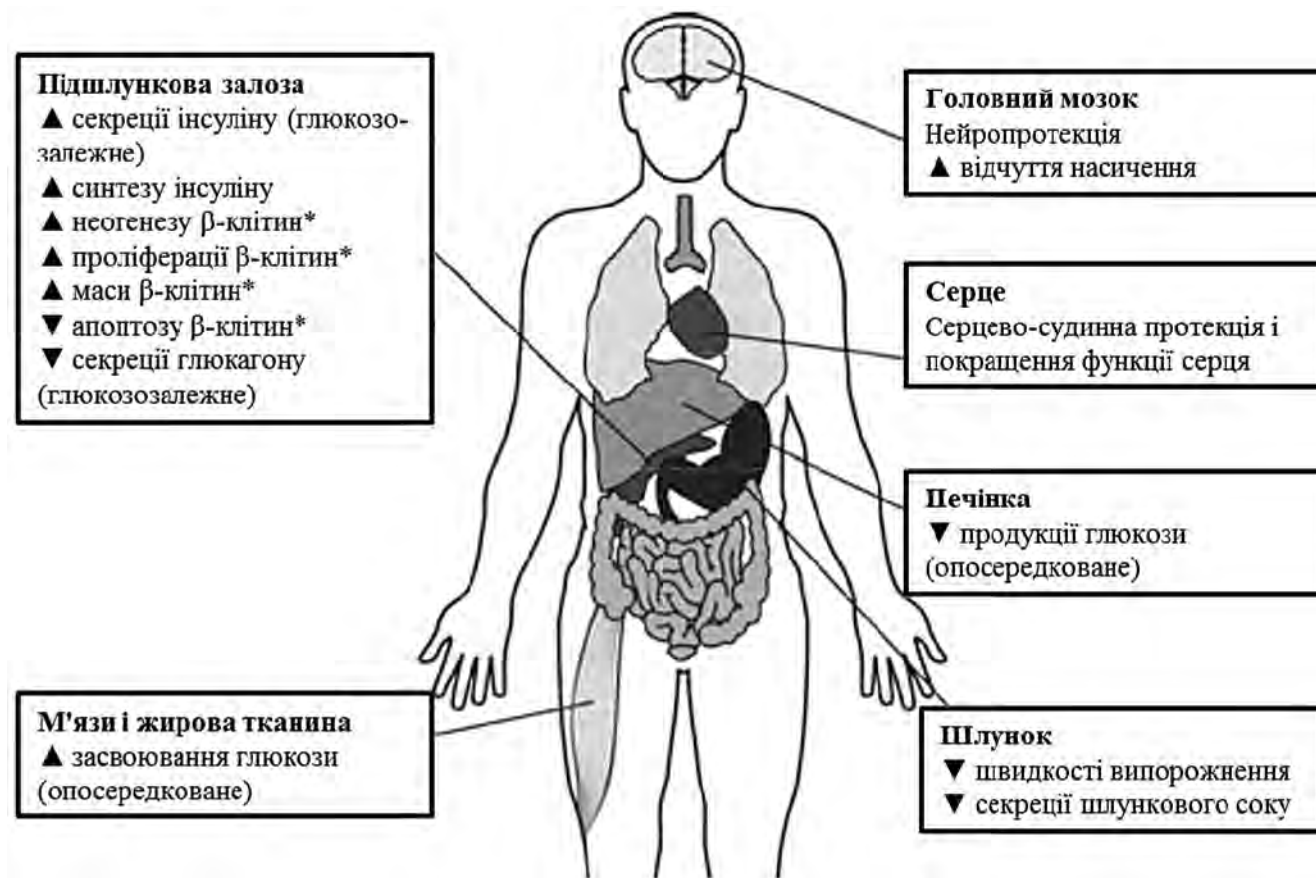


Рис. 1. Фізіологічний вплив ГПП-1. Адаптовано з [7]: * — на експериментальних моделях.

лює першу та другу фази інсулінової секреції, швидко нормалізуючи постпрандіальну глікемію [5]. Але не лише секреторна активність β -клітин має значення, а й їх кількість, і обидва ці чинники впливають на кількість ендogenous інсуліну, який синтезується в організмі хворого на цукровий діабет. Так, вже на стадії предіабету може бути втрачено до 40% β -клітин, а на момент встановлення діагнозу ЦД2 до 80% β -клітин втрачають свою функцію (але не обов'язково масу) [8]. В експериментальних моделях продемонстровано, що застосування АР ГПП-1 сприяє поліпшенню функції β -клітин [9] і відновленню маси β -клітин [10].

Дію базального інсуліну насамперед спрямовано на нормалізацію глікемії натще, тоді як додавання АР ГПП-1 забезпечує зниження постпрандіальної глікемії. Завдяки тривалій дії АР ГПП-1 ліраглутиду (період напіввиведення 13 год) його ефект не обмежується лише впливом на постпрандіальну глікемію, як у короткодійних АР ГПП-1 екзенатиду та ліксизенатиду, а забезпечує нормалізацію глікемії протягом доби. Це дозволяє поліпшити контроль глікованого гемоглобіну (HbA1c) завдяки меншій варіативності глікемії протягом доби. До того ж комбінація базального інсуліну з АР ГПП-1 дозволяє знизити дозу інсуліну та, як наслідок, збільшення маси тіла. Застосування такої комбінації зменшує ризик гіпоглікемії завдяки зниженню рівня глюкагону в крові. Базальний інсулін поповнює нестачу в ендogenous інсуліні та забезпечує «відпочинок» β -клітин, що, у свою чергу, сприяє виділенню більшої кількості інсуліну у відповідь на харчове навантаження. Сумарний вплив комбінації базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду наведено в **таблиці**.

Можливість і доцільність комбінованого застосування базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду цікавить практикуючих ендокринологів із 2009 р. У літературних джерелах спочатку з'явилися повідомлення про окремі випадки або невеликі дослідження застосування цієї комбінації в пацієнтів із ЦД2 і вираженою інсулінорезистентністю або ожирінням. Потім було проведено клінічні рандомізовані дослідження додавання базального інсуліну до АР ГПП-1 ліраглутиду або інтенсифікації терапії шляхом додавання АР ГПП-1 ліраглутиду до базального інсуліну.

Вже перші повідомлення про застосування такої комбінації були дуже цікавими та надихаючими. Так, у спостережному досліджен-

Таблиця. Ефекти комбінації базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду. Адаптовано з [11]

	Базальний інсулін	Ліраглутид
Головна дія	↓ глікемії натще ↓ глікемії між прийманнями їжі	↓ постпрандіальної глікемії ↓ глікемії натще
Механізм дії	↓ продукції глюкози печінкою ↑ рівня інсуліну (не глюкозозалежне) ↓ секреції глюкагону	↑ глюкозозалежної секреції інсуліну ↓ глюкозозалежної секреції глюкагону ↓ продукції глюкози печінкою ↓ швидкості спорожнення шлунка ↑ відчуття насичення ↓ кількості їжі, що споживається
Вплив на масу тіла	↑ маси тіла	↓ маси тіла
Ризик гіпоглікемії	високий	низький

ні [12] за участю пацієнтів із ЦД2, які попри застосування високих доз інсуліну (середня добова доза 192 ± 77 МО/добу) не могли досягти компенсації захворювання, через 12 тижнів комбінованого застосування базального інсуліну з АР ГПП-1 ліраглутидом було досягнуто зниження рівня HbA1c на 1,4% і дози базального інсуліну на 28%. У повідомленні [13] про пацієнта з вираженою інсулінорезистентністю (добова доза інсуліну 575 МО) й ожирінням (156,2 кг) додавання ліраглутиду 1,8 мг/добу дозволило за 5 місяців зменшити дозу інсуліну майже на 50% і знизити вагу на 22,6 кг. У порівняльному дослідженні ELEGANT [14] у пацієнтів, яким до існуючої терапії базальним інсуліном додали ліраглутид 1,8 мг/добу, за 26 тижнів лікування рівень HbA1c знизився на 0,77%, маса тіла — на 4,5 кг і добова доза інсуліну — на 29 МО/добу.

У більш масштабних і триваліших рандомізованих клінічних дослідженнях комбінованого застосування ліраглутиду та базального інсуліну досліджувались не лише ефективність, але й безпека обох варіантів терапії: додавання базального інсуліну до існуючої терапії ліраглутидом і додавання ліраглутиду до базального інсуліну.

У дослідженні Liraglutide-Detemir Study (NCT00856986) 988 пацієнтів із ЦД2 без достатнього контролю діабету на пероральних цукрознижувальних препаратах (метформін з або без препаратів сульфанілсечовини) протягом 12 тижнів отримували ліраглутид, який на початку терапії призначався в дозі 0,6 мг/добу, через тиждень доза збільшувалася

Оригінальні дослідження

на 0,6 мг/добу до досягнення лікувальної дози 1,8 мг/добу. Препарати сульфанілсечовини після призначення ліраглутиду відмінялися. По завершенні 12 тижнів лікування 61% пацієнтів досягли компенсації ЦД2 ($HbA1c < 7\%$), і вони продовжували участь у дослідженні протягом 52 тижнів як група спостереження для визначення тривалої ефективності та безпеки комбінованої терапії метформін+ліраглутид 1,8 мг [15]. Протягом року в цій групі зберігався контроль глікемії, а втрата ваги за цей час склала в середньому 4,7 кг. Решту 39% пацієнтів, які не досягли адекватного контролю захворювання, було рандомізовано 1:1 на 2 групи, і протягом 52 тижнів одна група контролю продовжувала терапію без змін, а в іншій групі лікування було інтенсифіковано додаванням інсуліну детемір [16]. Завдяки додаванню інсуліну детемір 52% пацієнтів через 52 тижні досягли мети лікування ($HbA1c < 7\%$), причому вага пацієнтів практично не збільшилась (+0,2 кг), незважаючи на додавання інсуліну, тобто позитивний ефект зниження ваги, який був досягнутий завдяки застосуванню ліраглутиду, зберігся. Ризик гіпоглікемії в обох групах був мінімальним навіть на тлі застосування інсуліну детемір; тяжких гіпоглікемії протягом року не зафіксовано в жодній із груп лікування.

У зв'язку з повідомленнями про випадки панкреатиту на тлі застосування препаратів групи інкретинів (US FDA, 2008, 2009) у постмаркетингових дослідженнях лікарських засобів цієї групи обов'язково проводиться моніторинг рівня ферментів підшлункової залози. Підвищення понад норму рівня амілази або ліпази в сироватці крові втричі є маркером запалення підшлункової залози, але ізольоване підвищення цього рівня не є підтвердженням діагнозу гострого панкреатиту. Згідно з міжнародним консенсусом [17], діагноз гострого панкреатиту підтверджується лише за наявності двох із трьох таких критеріїв: підвищення понад норму рівня ліпази та/або амілази в сироватці втричі, наявності гострого болювого нападу й ознак гострого панкреатиту за результатами контрастної комп'ютерної томографії. У даному дослідженні перед його початком у 20,4% пацієнтів зафіксовано підвищення рівня ліпази, в 19,0% пацієнтів відзначено підвищення рівня ліпази вдвічі протягом дослідження, проте лише в одного з цих пацієнтів розвинувся гострий панкреатит. Отже, підвищення рівня ліпази вдвічі за норму є невірогідним прогностичним критерієм розви-

тку гострого панкреатиту. У цілому частота розвитку гострого панкреатиту в дослідженні склала 4 випадки на 900 пацієнт-років, що не відрізняється від даних епідеміологічних досліджень щодо розповсюдженості гострого панкреатиту серед пацієнтів із ЦД2 (4 випадки на 1000 пацієнт-років). Тобто в тривалому дослідженні підтверджено відсутність підвищеного ризику розвитку гострого панкреатиту на тлі застосування АР ГПП-1 ліраглутиду.

Це дослідження підтвердило, що схема послідовної інтенсифікації терапії ЦД2 (старт лікування – метформін, перша інтенсифікація терапії – додавання АР ГПП-1 ліраглутиду з наступним призначенням базального інсуліну за недостатнього контролю $HbA1c$) є ефективною та безпечною. Крім досягнення й підтримання глікемічного контролю з низьким ризиком гіпоглікемії, така схема лікування сприяє зниженню маси тіла та збільшенню прихильності пацієнта до призначеного лікування.

Дуже цікавим і показовим є порівняльне дослідження інтенсифікації інсулінотерапії базальним інсуліном шляхом додавання інсуліну аспарт або АР ГПП-1 ліраглутиду [19]. У дослідженні Begin: Victoza Add-On пацієнтів із ЦД2, які не досягли компенсації захворювання після застосування інсуліну деглюдек (нове покоління аналогів базального інсуліну), було рандомізовано на 2 варіанти інтенсифікації терапії: додавання 1 ін'єкції інсуліну аспарт або АР ГПП-1 ліраглутиду. У дослідженні доведено, що додавання АР ГПП-1 ліраглутиду є ефективнішим і безпечнішим, ніж додавання болюсного інсуліну. Така інтенсифікація дозволила майже 50% пацієнтам досягти рівня $HbA1c < 7,0\%$ без гіпоглікемії та збільшення ваги.

Результати проведених досліджень дали поштовх появі нової безпечної опції інтенсифікації базальної інсулінотерапії під назвою «комбінована ін'єкційна терапія», яку з 2015 року рекомендовано до застосування міжнародними асоціаціями ендокринологів [1]. У Консенсусі Американської діабетичної асоціації й Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету 2015 р. зазначено: «...Додавання до терапії базальним інсуліном у комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами АР ГПП-1 (замість болюсного інсуліну під приймання їжі) є більш сприятливим, надто в пацієнтів із підвищеною вагою або в пацієнтів, які не можуть безпечно застосовувати режим базис-болюсної інсулінотерапії».

Ці дослідження також склали підґрунтя для створення нової фіксованої комбінації двох ін'єкційних препаратів: базального інсуліну й АР ГПП-1. У клінічних дослідженнях із застосування нової комбінації препаратів, що містить інсулін деглюдек 100 МО/мл і ліраглутид 3,6 мг/мл, доведено, що така комбінація є ефективнішою за окреме застосування базального інсуліну деглюдек або АР ГПП-1 ліраглутиду [20]. Так, середнє зниження рівня HbA1c після застосування фіксованої комбінації склало 1,84%, інсуліну деглюдек — 1,4% і ліраглутиду — 1,21%. Причому на тлі застосування фіксованої комбінації доза інсуліну деглюдек була меншою на 30% і ліраглутиду — на 23%, ніж на тлі застосування цих препаратів окремо, і ризик гіпоглікемії був меншим на 37% порівняно з таким для інсуліну деглюдек. Фіксовану комбінацію інсуліну деглюдек і ліраглутиду (Xultorphy®) вже дозволено до застосування в країнах Європейського Союзу.

У статті [21], присвяченій практичним аспектам застосування комбінованої ін'єкційної терапії за ЦД2, наведено просту схему інтенсифікації терапії базальним інсуліном шляхом додавання АР ГПП-1 (рис. 2). Цей алгоритм дозволяє легко визначити, на які параметри необхідно звертати увагу для вчасної інтенсифікації терапії.

У більшості рандомізованих досліджень доведено, що комбінація базального інсуліну з АР ГПП-1 не лише є ефективнішою за додавання болюсного інсуліну, але й дозволяє

суттєво зменшити дозу базального інсуліну. Тому для попередження розвитку гіпоглікемії після додавання до базального інсуліну АР ГПП-1 ліраглутиду рекомендовано знизити дозу базального інсуліну на 20%, якщо рівень HbA1c < 8% або пацієнт отримує 2 ін'єкції базального інсуліну на день. У подальшому необхідно титрувати дозу інсуліну для досягнення відповідної глікемії натще.

Терапія, заснована на «інкретиновому ефекті», що активно розвивається останніми роками у світі, дозволяє не лише досягти цільових значень глікемії, але й вирішити цілу низку складних питань, які виникають за ЦД2.

На жаль, клінічний досвід використання ліраглутиду в нас невеликий через складну економічну ситуацію в Україні та досить високу вартість препарату, який пацієнти за відсутності розвиненої страхової медицини змушені купувати за власні кошти. Ми орієнтуємося на результати міжнародних клінічних наукових досліджень, проведених як за кордоном, так і в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», що свідчать про високу ефективність препарату в пацієнтів із ЦД2. Наш власний клінічний досвід заснований на лікуванні деяких пацієнтів, які перебувають під спостереженням у відділенні діабетології зазначеного інституту та отримують препарат Віктоза®.

Клінічний випадок 1

Пацієнт К., 43 роки, підприємець, на ЦД2 хворіє протягом 8 років. На момент огляду глікемія натще — 12,6 ммоль/л, рівень HbA1c — 9,1%, індекс маси тіла — 34,2 кг/м². В анамнезі: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія з високим рівнем тригліцеридів. Дієтичних рекомендацій не дотримує.

Приймання цукрознижувальних препаратів нерегулярне з частою зміною одних таблетованих препаратів на інші. Протягом останніх двох місяців пацієнт отримує метформін по 1000 мг 2 рази на добу, глімепірид 4 мг на добу. З особливостей способу життя слід відзначити непередбачуваний графік роботи, слабку рухову активність. З огляду на те, що пацієнт потребував посилення цукрознижувальної терапії, а також з урахуванням його побажань знизити вагу та мати максимально спрощену схему лікування, йому запропоновано комбінацію метформіну з препаратом Віктоза®.

Також ми виходили з того, що призначення ліраглутиду не могло істотно вплинути на звичний спосіб життя, оскільки ін'єкція пре-

Алгоритм оптимізації базальної інсулінотерапії з додаванням АР ГПП-1

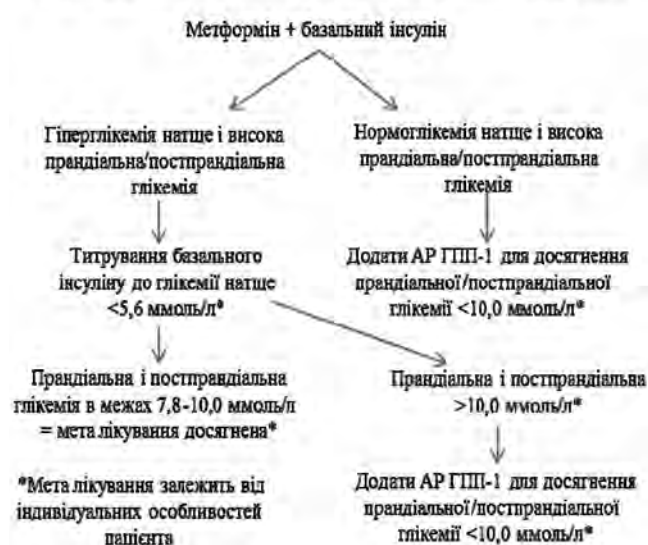


Рис. 2. Алгоритм оптимізації базальної інсулінотерапії. Адаптовано з [21].

Оригінальні дослідження

парату здійснюється один раз на добу, її не прив'язано до приймання їжі, вона не вимагає додаткових вимірювань глікемії та не спричинює ризику розвитку тяжких гіпоглікемій.

Було запропоновано ступінчасту схему призначення препарату Віктоза® з поступовим збільшенням дози, аби уникнути появи небажаних явищ (нудоти). Призначено 0,6 мг препарату Віктоза® п/ш 1 раз на добу протягом перших 7 днів із подальшим титруванням дози до 1,2 мг/добу протягом тижня, далі — 1,8 мг/добу. Застосування метформіну рекомендовано продовжити в колишній дозі. Глімепірид відмінили.

Зниження глікемії натще до 8,6 ммоль/л було відзначено протягом першого тижня, далі вона складала: через 2 тижні — 7,9 ммоль/л, через 8 тижнів — 6,4 ммоль/л. Показник HbA1c знизився на 1,4% і склав через 6 місяців 7,7%. Зниження маси тіла за 6-місячний період спостереження склало 8 кг. Відзначено позитивну динаміку в зниженні артеріального тиску.

Хворий відзначав помітне зниження апетиту, відсутність будь-яких неприємних відчуттів у шлунково-кишковому тракті, можливість тривалих перерв між прийманнями їжі протягом дня без подальшого переїдання.

Даний клінічний випадок демонструє значущий цукрознижувальний потенціал препарату Віктоза®. Додатковою перевагою комбінації метформіну та препарату Віктоза® для цього пацієнта виявилось те, що істотне зниження глікемії не супроводжувалося розвитком гіпоглікемічних епізодів. Важливо відзначити також, що поряд зі зниженням рівня HbA1c зменшилася маса тіла, що поліпшує прогноз пацієнта щодо ризику серцево-судинних захворювань.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Р., 62 роки, хворіє на ЦД протягом 10 років, рівень HbA1c — 8,7% на тлі комбінованої терапії: метформін 2500 мг + глімепірид 4 мг/добу + базальний інсулін 38 МО/добу. Індекс маси тіла — 31,8 кг/м², артеріальна гіпертензія протягом 20 років, рівень АТ — 164/90 мм рт. ст., приймає антигіпертензивну терапію 3 препаратами, в анамнезі інфаркт міокарда, рівень ліпідів у межах цільових значень на тлі приймання гіполіпемічних препаратів.

Пацієнту було запропоновано два варіанти оптимізації лікування: 1 — збільшення дози інсуліну тривалої дії на ніч або додавання інсуліну короткої дії перед прийманням їжі; 2 — додавання до лікування препарату Віктоза®. Вибір був зроблений на користь застосування препарату Віктоза® з урахуванням побоювань

пацієнта щодо збільшення маси тіла та високого ризику гіпоглікемічних реакцій із посиленням інсулінотерапії.

Схема титрування: Віктоза® 0,6 мг протягом першого тижня, далі — 1,2 мг протягом тижня, далі — 1,8 мг підшкірно 1 раз на добу. Рівень HbA1c через 3 місяці склав 7,9%, без суттєвої динаміки маси тіла, показники АТ зменшилися до 146/86 мм рт. ст. (у середньому динаміка САД склала 18 мм). Припинено застосування глімепіриду. Доза базального інсуліну зменшилася на 6 МО. Застосування метформіну рекомендовано продовжити в колишній дозі — 2500 мг/добу.

Даний клінічний випадок демонструє можливість комбінованої терапії препаратом Віктоза® з пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном. Зниження рівня HbA1c склало 0,8%, що можна розцінити як істотне — з урахуванням тривалості захворювання та проведеної раніше цукрознижувальної терапії. Найбільш значущим у даному випадку щодо прогнозу макросудинних ускладнень стало поліпшення показників артеріального тиску, відсутність збільшення маси тіла та розвитку гіпоглікемічних епізодів.

Отже, на наш погляд, ліраглутид (Віктоза®) може з успіхом застосовуватися в пацієнтів із ЦД2 на ранніх етапах лікування, але найбільшою мірою показаний тим, для кого, крім нормалізації показників глікемії, дуже важливо зниження маси тіла. Причому зниження ваги буде то значнішим, що більшою була вихідна маса тіла. До безперечних переваг препарату для пацієнтів із патологією серця можна віднести зниження систолічного артеріального тиску та інших показників серцево-судинного ризику. З огляду на те, що досягнення компенсації діабету може бути пов'язано з підвищенням ризику гіпоглікемій, надто небезпечним для пацієнтів із кардіальною патологією, можна констатувати, що низький ризик гіпоглікемічних реакцій на тлі застосування ліраглутиду також є безперечною перевагою. Для пацієнта особливою зручністю є можливість вводити препарат 1 раз на добу в будь-який час поза зв'язком із прийманням їжі, відсутність необхідності частого самоконтролю. На закінчення потрібно підкреслити, що в арсеналі лікарів-діабетологів є сучасний препарат, що дозволяє комплексно підходити до лікування пацієнта із ЦД2, тобто досягати адекватного контролю глікемії, одночасно знижувати масу тіла, нормалізувати артеріальний тиск, знижувати чинники серцево-судинного ризику без ризику гіпоглікемій.

Список використаної літератури

1. 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 / Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38, № 1. — P. 140-149.
2. Gastric emptying in early noninsulin dependent diabetes mellitus / K. Jones, M. Horowitz, B. Carney [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 10. — P. 1643-1648.
3. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects / R.H. Unger, E. Aguilar-Parada, W.A. Müller, A.M. Eisentraut // *J. Clin. Invest.* — 1970. — Vol. 49, № 4. — P. 837-848.
4. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion / W. Müller, G. Faloona, E. Aguilar-Parada, R. Unger // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — Vol. 283, № 3. — P. 109-115.
5. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improve 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes / K. Degen, C. Juhl, J. Sturis [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, № 5. — P. 1187-1194.
6. Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia / S. Del Prato // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46, Suppl. 1. — P. M2-M8.
7. Sjöholm A°. Liraglutide therapy for type 2 diabetes: overcoming unmet needs / A°. Sjöholm // *Pharmaceuticals*. — 2010. — Vol. 3. — P. 764-781.
8. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir [et al.] // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 102-110.
9. Mudaliar S. Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function / S. Mudaliar, R.R. Henry // *Am. J. Med.* — 2010. — Vol. 123, Suppl. — P. S19-S27.
10. Drucker D.J. The biology of incretin hormones / D.J. Drucker // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 3. — P. 153-165.
11. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature / R. Balena, I.E. Hensley, S. Miller, A.H. Barnett // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — Vol. 15, № 6. — P. 485-502.
12. Lane W. The effect of liraglutide added to U-500 insulin in patients with type 2 diabetes and high insulin requirements / W. Lane, S. Weinrib, J. Rappaport // *Diabetes Technol Ther.* — 2011. — Vol. 13. — P. 592-595.
13. Pantalone K.M. Liraglutide effective in the severely insulin-resistant patient with type 2 diabetes requiring U-500 insulin: a case report / K.M. Pantalone, C. Faiman // *Diabetes Technology & Therapeutics*. — 2013. — Vol. 15, № 4. — P. 342-343.
14. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT) / H.M. de Wit, G.M. Vervoort, H.J. Jansen [et al.] // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57, № 9. — P. 1812-1819.
15. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets / J.H. DeVries, S.C. Bain, H.W. Rodbard [et al.] // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 1446-1454.
16. 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. Rosenstock, H.W. Rodbard, S.C. Bain [et al.] // *J. Diabetes and its Complications*. — 2013. — Vol. 27, № 5. — P. 492-500.
17. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 102-111.
18. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R.A. Noel, D.K. Braun, R.E. Patterson, G.L. Bloomgren // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 834-838.
19. 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) / C. Mathieu, H.W. Rodbard, B. Cariou [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2014. — Vol. 16, № 7. — P. 636-644.
20. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes / S.C. Gough, B. Bode, V. Woo [et al.] // *Lancet*. — 2014. — Vol. 2, № 11. — P. 885-893.
21. Scholz G.H. Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1receptor agonists as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making / G.H. Scholz, H. Fleischmann // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 5, № 5. — P. 95-123.

(Надійшло до редакції 26.10.2015 р.)

Комбинированная терапия аналогом глюкагоноподобного пептида 1 лираглутидом и базальным инсулином: физиологическое обоснование, обзор клинических исследований и практический опыт применения

Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье приведены физиологическое обоснование, обзор клинических исследований и результаты собственного практического опыта применения комбинированной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа базальным инсулином и аналогом глюкагоноподобного пептида 1 лираглутидом. Определены показания к такой терапии, схемы ее проведения, преимущества и эффективность.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, глюкагоноподобный пептид-1, лечение.

Combined therapy with analogue of glucagon-like peptide 1 liraglutide and basal insulin: physiological basing, review of clinical studies and practical experience of their use

L.K. Sokolova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Physiological basing, review of clinical studies and the results of own practical experience concerning the combination therapy by basal insulin and analogue of glucagon-like peptide 1 liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus are presented in this article. Indications for such therapy, its schemes, advantages and effectiveness are determined.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide 1, treatment.