

А.С. ПОГОРЕЛОВА, к.м.н.

Университетская клиническая больница №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГОТОВОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ЛИРАГЛУТИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

В связи с растущей распространностью и прогрессированием сахарного диабета (СД) 2-го типа продолжаются поиски оптимального лекарственного средства не только для достижения целевого уровня гликемического контроля, но и снижения массы тела и риска гипогликемических состояний. В целях повышения приверженности к лечению разрабатываются новые комбинации сахароснижающих препаратов. По результатам исследований добавление однократной инъекции фиксированной комбинации инсулин деглудек/лираглутид эффективно в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, в целом хорошо переносится пациентами и является предпочтительным у лиц с плохо контролируемым СД 2-го типа на терапии пероральными сахароснижающими средствами в адекватных дозах и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и/или базальным инсулином в целях снижения риска гипогликемии, ассоциированной с инсулинотерапией.

Ключевые слова: гликемический контроль, сахарный диабет, лираглутид, инсулин деглудек.

A.S. POGORELOVA, University Clinical Hospital No.2 of I.M.Schenov First Moscow State Medical University

A REVIEW OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE FINISHED FIXED-RATIO COMBINATION OF INSULIN DEGLUDEC AND LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Due to the growing prevalence and progression of type 2 diabetes mellitus (DM), the researchers continue the search for the optimal drug not only to achieve the target level of glycaemic control, but also to reduce body weight and the risk of hypoglycaemic conditions. The new combinations of hypoglycaemic drugs are being developed in order to increase adherence to treatment. The studies showed that the addition of a single injection of a fixed combination of insulin degloudec/liraglutide is effective for glycaemic control and weight loss, generally well tolerated by patients and is preferred in individuals with poorly controlled type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents at adequate doses and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonists and/or basal insulin to reduce the risk of hypoglycemia associated with insulin therapy.

Keywords: glycaemic control, diabetes mellitus, liraglutide, insulin degludec.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена и занимающее четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах [4]. Основной вклад в эпидемиологию диабета в целом вносит сахарный диабет 2-го типа, поскольку на него приходится 92% случаев этого заболевания [2]. Целью лечения СД 2-го типа является предотвращение острых и поздних осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Ключевым параметром терапевтического воздействия является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), отражающий качество гликемического контроля, повышение которого определяет риск развития поздних осложнений, смертности и увеличения расходов здравоохранения [28]. Целевой уровень HbA_{1c} устанавливается индивидуально и, как правило, не превышает 7,5% (58 ммоль/

моль). Однако в России на 2017 год лишь 52% пациентов с СД 2-го типа достигли рекомендованного целевого уровня с учетом положительной динамики роста этого показателя в течение последних 5 лет [1]. Ведущими препятствиями для достижения оптимального гликемического контроля являются гипогликемия, прибавка массы тела и приверженность лечению. Гипогликемия зачастую сопровождается нейротропическими симптомами, снижает работоспособность, социальную активность и качество жизни пациентов [3]. Согласно исследованиям, человек с СД 2-го типа, получающий инсулин, в среднем испытывает как минимум 1 эпизод гипогликемии каждые 2 недели [17]. Тяжелые гипогликемические состояния могут стать причиной летального исхода [7].

Другим барьером достижения целей гликемического контроля является прибавка массы тела. Увеличение веса также повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [18].

нений, смерти, требует интенсификации терапии, дополнительных затрат здравоохранения и снижает качество жизни [9, 24].

По результатам популяционных исследований, количество инъекций является одним из основных факторов, влияющим на приверженность лечению лиц с СД 2-го типа, получающим препараты для парентерального введения [25]. Частой причиной стагнации в лечении диабета и уклонения от назначения интенсифицированной инсулинотерапии, даже при наличии соответствующих показаний, является сложность схемы лечения как для врача, так и для пациента [8]. Таким образом, упрощение режима терапии позволяет повысить не только приверженность пациента лечению, но и расширить возможность более ранней интенсификации лечения со стороны врача.

Согласно Российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», коррекцию терапии следует осуществлять каждые 3–6 месяцев в случае недостижения целевого значения уровня HbA_{1c} [2]. При этом в случае назначения инсулина приоритетным является использование аналогов человеческого инсулина или готовых смесей аналогов инсулина в целях минимизации риска гипогликемических состояний и упрощения режима терапии. При выборе другого сахароснижающего препарата в большинстве клинических ситуаций предпочтительным является назначения аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида как единственного средства из группы агонистов рецепторов ГПП-1, доказавшего на сегодняшний день не только свою эффективность в отношении достижения адекватного гликемического контроля и снижения веса, но и в отношении снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Инсулин деглудек в комбинации с лираглутидом (ИДегЛира) – новое лекарственное средство для лечения СД 2-го типа в случае недостаточной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов в адекватных дозах или их комбинации с агонистом рецепторов ГПП-1 или базальным инсулином. Препарат содержит базальный аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия (инсулин деглудек) и аналог ГПП-1 (лираглутид), которые уже включены в национальные рекомендации по лечению СД 2-го типа. Целью данного обзора является освещение основных аспектов эффективности и безопасности применения новой готовой фиксированной комбинации препаратов.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИАГЛУТИД

Инсулин деглудек и лираглутид обладают взаимодополняющим механизмом действия, который в случае их комбинации обеспечивает стабильный сахароснижающий эффект в отношении как значений гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии, улучшая гликемический контроль [21].

Инсулин деглудек – базальный аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, который связывается с инсулиновыми рецепторами в мышечной ткани и адипоцитах и обеспечивает усвоение глюкозы и снижение выброса глюкозы печенью [16]. Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1, который связывается и активирует G-белок-сопряженные рецепторы на поверхности β -клеток поджелудочной железы [27]. При повышении гликемии лираглутид вызывает дозозависимое увеличение секреции инсулина, одновременно снижая неадекватно высокую продукцию глюкагона [27]. При снижении гликемии лираглутид способствует уменьшению секреции инсулина, не блокируя при этом продукцию глюкагона [9]. Кроме того, лираглутид обеспечивает снижение чувства голода, стимулирует насыщение, способствуя, таким образом, снижению веса и массы жировой ткани [21, 27].

По результатам исследования DUAL-I (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes – двойное действие лираглутида и инсулина деглудек при сахарном диабете 2-го типа) у 260 пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа на таблетированной сахароснижающей терапии в группе добавления ИДегЛира в течение 26 недель уровень секреции инсулина в ходе пищевого теста был достоверно выше ($p = 0,048$), чем в группе добавления инсулина деглудек (33,8 против 25,7 пмоль/моль) [29], обеспечивая преимущество ИДегЛира в отношении снижения постпрандиальной гликемии при использовании меньшей, по сравнению с группой деглудека, дозы инсулина [11].

Стабильная концентрация препарата в крови при ежедневном однократном введении достигается через 2–3 дня [21]. В исследовании DUAL-I с участием 1549 пациентов с СД 2-го типа не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетических свойств фиксированной комбинации препаратов по сравнению со свойствами его отдельных компонентов [15].

После подкожной инъекции инсулина деглудек в подкожно-жировой клетчатке формируется депо растворимых стабильных мультигексамеров, которые постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровоток [21]. Аналогичным образом в результате самоассоциации после подкожного введения гептамерную структуру формируют молекулы лираглутида, что увеличивает время всасывания и предотвращает разрушение нейтральной эндопептидазой и дипептидил пептидазой-4 (ДПП-4) [21, 27].

Профиль действия инсулина деглудек – стабильный и ровный, без существенных подъемов и спадов активности в течение суток. Продолжительность действия превышает 42 часа, период полувыведения около 25 часов вне зависимости от дозы [23]. Несмотря на опасения в отношении гипогликемии в результате накопления препарата при ежедневном введении, сравнительное исследование различных интервалов инъекции инсулина деглудек (8 и 40 часов) и ежедневного введения

инсулина гларгин 100 ЕД/мл продемонстрировало одинаковое количество эпизодов гипогликемии во всех группах [20]. Это свидетельствует о том, что инсулин деглудек – оптимальный безопасный вариант интенсификации терапии для пациентов, не имеющих возможности ежедневного введения препарата в фиксированное время, также позволяет внести определенную свободу в режим сахароснижающей терапии в случае применения комбинации инсулин деглудек/лираглутид. Хотя предпочтительным все-таки является введение препарата в одно и то же время.

Максимальная концентрация лираглуттида после однократного подкожного введения достигается через 9–12 часов, период полувыведения составляет приблизительно 13 часов [22].

Как инсулин деглудек, так и лираглутид в значительной степени связываются с белками плазмы крови [21]. Инсулин деглудек метаболизируется аналогично человеческому инсулину, все образующие метаболиты являются неактивными [21]. Путь элиминации из организма лираглуттида схож с таким для других крупных белковых структур и не характеризуется наличием какого-либо ведущего органа выведения [21].

По результатам популяционных исследований возраст, пол и этническая принадлежность не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства ИДегЛира [21]. Однако исследований с участием детей не проводилось. Несмотря на отсутствие изменений фармакокинетики инсулина деглудек у людей с нарушением функции печени или почек [16], концентрация лираглуттида в плазме крови претерпевала изменения у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. В связи с этим применение ИДегЛира не рекомендовано у лиц с тяжелым нарушением функции почек, а клинического опыта применения препарата у лиц с печеночной недостаточностью не так много, чтобы рекомендовать его использование среди данной категории пациентов [21].

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия с ИДегЛира, анализ *in vitro* показал низкий потенциал межлекарственного взаимодействия на уровне цитохрома P450 или связывающих белков плазмы как для инсулина деглудек, так и для лираглуттида [21]. Несмотря на снижение скорости элиминации пищи из желудка, введение лираглуттида по результатам исследований не влияло на время всасывания пероральных препаратов [21]. Тем не менее нельзя исключить вероятность взаимодействия ИДегЛира с варфарином и другими производными кумарина, в связи с чем рекомендован более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) после начала терапии у таких пациентов [21].

ДОЗА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

Стабильный профиль действия определяет возможность однократной инъекции в день вне зависимости от

приема пищи в любое время суток [21]. Препарат выпускается в шприц-ручке объемом 3 мл с концентрацией инсулина деглудек 100 ЕД и лираглуттида 3,6 мг/мл. Препарат вводится подкожно шагами дозы, где один шаг дозы содержит 1 ЕД инсулина деглудек и 0,036 мг лираглуттида [21]. В целях оптимизации гликемического контроля рекомендовано постепенное увеличение дозы препарата на 2 шага на основании оценки уровня гликемии натощак, начиная с минимально рекомендованной дозы в 16 шагов (16 ЕД инсулина деглудек и 0,58 мг лираглуттида) до максимальной суточной дозы в 50 шагов (то есть доза ИДегЛира 50 ЕД/1,8 мг) [21].

Для определения оптимальной схемы титрации дозы ИДегЛира в открытом исследовании DUAL-VI пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,1%, средняя продолжительность заболевания около 8,4 лет) на терапии метформин ± пиоглитазон рандомизировали в группу ИДегЛира с титрацией дозы 1 раз в неделю, основываясь на двух значениях гликемии натощак, или в группу ИДегЛира с титрацией дозы 2 раза в неделю, основываясь на трех значениях гликемии натощак [14]. По результатам исследования через 32 недели около 90% пациентов достигли целевого уровня HbA_{1c} < 7,0% в обеих группах, средний уровень гликемии натощак по окончании периода наблюдения также оказался одинаковым. Различий в средней дозе фиксированной комбинации препаратов через 32 недели не отмечено. Тем не менее снижение массы тела было больше в группе более интенсивной титрации дозы (-2,0 против -1,0 кг) [14]. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности обоих режимов титрации, предоставляя клиницистам возможность выбора.

При переводе пациентов на ИДегЛира, уже находящихся на терапии базальным инсулином или лираглуттидом, их следует отменить накануне, а на следующий день вводить новый препарат в выбранной дозе. В случае перевода с агониста рецепторов ГПП-1 для еженедельного применения инъекцию ИДегЛира следует отложить до следующей запланированной инъекции ранее назначенного препарата в связи с отсутствием данных об их возможном сочетании [13].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД

Терапевтическая эффективность ИДегЛира в качестве дополнительной терапии при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов или других агонистов рецепторов ГПП-1 или базального инсулина изучалась в ходе 7 клинических рандомизированных мультинациональных исследований III фазы: DUAL-I [11], -II [6], -III [19], -IV [26], -V [18], -VI [14], -VII [5], а также в течение 26 недель продления исследования DUAL-I [12].

Исследования проводились с участием пациентов, ранее не получавших (DUAL-I, -III, -IV, -VI) и получавших (DUAL-II, -V, -VII) инсулин. Результаты суммированы в таблице.

В открытом исследовании DUAL-I пациентам с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} 8,3%, средняя продолжительность заболевания 6,6–7,2 лет), которые в течение ≥ 90 дней до включения получали метформин (± пиоглитазон), добавляли одну инъекцию ИДегЛира, только инсулин деглудек или только лираглутид [11]. По результатам через 26 недель в группе ИДегЛира произошло значительно более выраженное снижение среднего уровня HbA_{1c}, достигнув в среднем 6,4% по сравнению с 6,9 и 7,0% в группах инсулина деглудек и лираглутида, соответственно, достигнув критериев «не меньшей» эффективности по сравнению с инсулином деглудек и большей эффективности по сравнению с лираглутидом ($p < 0,0001$) [11]. При этом с учетом дизайна «лечебение до цели» суточная доза инсулина в группе комбинации с лираглутидом была в среднем на 28% меньше в сравнении с группой добавления только инсулина деглудек (38 против 53 ЕД, $p < 0,0001$). Средняя доза лираглутида составила 1,4 и 1,8 мг в группах добавления ИДегЛира и только лираглутида соответственно [11]. Таким образом, количество человек, достигших целевого уровня HbA_{1c} < 7,0 и ≤ 6,5%, в группе комбинации инсулин деглудек/лираглу-

тид, было 81 и 70%, соответственно, против 65 и 47% в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$) и 60 и 41% в группе лираглутида ($p < 0,0001$) [11]. Также отмечено более выраженное снижение уровня гликемии натощак в группе добавления ИДегЛира по сравнению с группой добавления только лираглутида (табл.) [11]. Снижение средней постпрандиальной гликемии (через 90 минут) также было более выражено в группе добавления ИДегЛира, чем в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$). Достоверных различий с группой добавления только лираглутида по этому показателю не выявлено [11].

Снижение веса было наиболее значимым в группе добавления только лираглутида с меньшим, но клинически значимым эффектом в группе ИДегЛира (в среднем -0,5 кг при сравнении с группой добавления только инсулина деглудек $p < 0,0001$) и прибавкой веса в группе добавления только инсулина деглудек (в среднем +1,6 кг) (табл.) [11].

В итоге количество пациентов, достигших шесть комбинированных конечных точек и целевого уровня HbA_{1c} < 7,0 или ≤ 6,5% без прибавки массы тела и/или эпизодов гипогликемии, было значительно выше в группе ИДегЛира в сравнении с группой добавления инсулина деглудек:

Таблица. Эффективность готовой фиксированной комбинации инсулин деглудек/лираглутид по результатам клинических исследований III фазы DUAL

Исследование (продолжительность в неделях)	Исходная терапия	Группы	Кол-во человек	Среднее изменение от исходного уровня [исходное значение]		
				HbA _{1c} (%)	гликемия натощак (ммоль/л)	Вес (кг)
Пациенты, ранее не получавшие инсулин						
DUAL-1 (26 недель) [11]	Мет ± Пио	Дег/Лира	833	-1,9 [8,3]***	-3,62 [9,2]*	-0,5 [87,2]**
		Дег	413	-1,4 [8,3]	-3,61 [9,4]	+1,6 [87,4]
		Лира	414	-1,3 [8,3]	-1,75 [9,0]	-3,0 [87,4]
DUAL-1 продленная фаза (52 недели) [12]	Мет ± Пио	Дег/Лира	665	-1,8 [8,3]***	-3,45 [9,2]*	-0,4 [87,2]**
		Дег	333	-1,4 [8,3]	-3,39 [9,4]	+2,3 [87,4]
		Лира	313	-1,2 [8,3]	-1,67 [9,0]	-3,0 [87,4]
DUAL-III (26 недель) [19]	Мет + аГПП-1 ± СМ или Пио	Дег/Лира	292	-1,3 [7,8]**	-2,98 [9,0]**	+2,0 [95,6]
		Прежняя терапия аГПП-1	146	-0,3 [7,7]	-0,60 [9,4]	-0,8 [95,5]#
DUAL-IV (26 недель) [26]	Мет ± СМ	Дег/Лира	289	-1,5 [7,9]§	-2,60 [9,1]§	+0,5 [87,2]
		Плацебо	146	-0,5 [7,9]	-0,31 [9,1]	-1,0 [89,3]#
Пациенты, ранее получавшие инсулин						
DUAL-II (26 недель) [6]	Мет + базальный инсулин ± СМ или глинид	Дег/Лира + Мет	199	-1,9 [8,7]**	-3,46 [9,7]*	-2,7 [95,4]**
		Дег + Мет	199	-0,9 [8,8]	-2,58 [9,6]	0 [93,5]
DUAL-V (26 недель) [18]	Мет + инсулин гларгин 100	Дег/Лира + Мет	278	-1,8 [8,4]φ	-2,83 [8,9]	-1,4 [88,3]φ
		Гларгин 100 + Мет	279	-1,1 [8,2]	-2,77 [8,9]	+1,8 [87,3]
DUAL-VII (32 недели) [5]	Мет + инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Дег/Лира + Мет	244	-1,5 [8,2]	-2,4 [8,5]	-0,9 [87,2]δ
		Гларгин 100 + Аспарт + Мет	245	-1,5 [8,2]	-1,9 [8,3]	+2,6 [88,2]

Примечание: Мет – метформин; Пио – пиоглитазон; Дег – инсулин деглудек; Лира – лираглутид; аГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; СМ – препарат сульфонилмочевины; HbA_{1c} – гликрированный гемоглобин.

* $p < 0,01$, # $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$ в сравнении с группой инсулина деглудек, * $p < 0,0001$ в сравнении с группой лираглутида, ** $p < 0,001$ в сравнении с группой агониста рецепторов ГПП-1, § $p < 0,001$ в сравнении с группой плацебо, φ $p < 0,001$ в сравнении с группой инсулина гларгин 100 ЕД/мл, δ $p < 0,0001$ в сравнении с группой базис-бюллюсной инсулиноподобной терапии.

32% против 9% ($p < 0,0001$) [11]. Значительно больше пациентов достигли целевого уровня $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$ без эпизодов гипогликемии в группе добавления ИдегЛира в сравнении с группой добавления только лираглуттида (52 против 40%, $p < 0,0001$) [11].

В фазе продления исследования DUAL-I до 52 недель эффективность фиксированной комбинации ИдегЛира в отношении гликемического контроля и снижения массы тела сохранялась [12]. При этом доза инсулина деглудек была увеличена в среднем до 62 ЕД, тогда как доза инсулина деглудек в составе фиксированной комбинации с лираглуттидом возросла лишь на 39 ЕД и была на 37% меньше. Пост-хок-анализ также показал преимущество ИдегЛира в сравнении с добавлением только инсулина деглудек или только лираглуттида в отношении снижения уровня HbA_{1c} вне зависимости от его исходных значений, индекса массы тела и продолжительности диабета [27].

В открытом исследовании DUAL-III пациенты с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 7,8%, средняя продолжительность заболевания около 10,4 лет), получавшие максимальные дозы агонистов рецепторов ГПП-1 (однократно лираглуттид или двукратно эксенатид), были рандомизированы в группы продолжения прежней терапии в комбинации с метформином (\pm пиоглитазон \pm препарат из группы сульфонилмочевины) или перевода на терапию ИдегЛира [19]. Через 26 недель лечения в группе ИдегЛира наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (табл.), среднего уровня гликемии натощак (табл.), большее количество человек, достигших целевого значения $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$, (75 и 63% против 36 и 23%, соответственно, $p < 0,001$), чем в группе продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 [17]. В целом результаты подтвердили большую эффективность в отношении гликемического контроля ИдегЛира по сравнению с группой терапии агонистом рецепторов ГПП-1 и несколькими пероральными сахароснижающими препаратами.

Однако в группе ИдегЛира отмечена прибавка в весе по сравнению с группой продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 (+2,0 против -0,8 кг, $p < 0,001$, табл.) [19]. Хотя следует отметить, что наибольшая прибавка в весе произошла в группе пациентов, получавших в составе терапии препараты сульфонилмочевины (+3,3 кг), в сравнении теми, кто их не получал (+1,6 кг).

Тем не менее по результатам анализа анкетных данных Инструмента оценки влияния лечения диабета на качество жизни (Treatment-Related Impact Measure-Diabetes, TRIM-D) и Вопросника удовлетворенности лечением диабета (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status, DTSQs) общие показатели и значения по отдельным доменам (управление диабетом, бремя лечения, образ жизни, приверженность к лечению и психологическое здоровье) улучшились в группе ИдегЛира в большей степени, чем в группе продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 ($p < 0,05$) [19].

Результаты двойного слепого исследования DUAL-IV с участием пациентов с плохо контролируемым СД 2-го

типа (средний уровень HbA_{1c} 7,9%, средняя продолжительность заболевания около 9 лет), получавших препарат из группы сульфонилмочевины (\pm метформин), через 26 недель терапии также продемонстрировали эффективность добавления ИдегЛира в сравнении с плацебо в отношении снижения среднего уровня HbA_{1c} гликемии натощак (табл.) и количества человек, достигших целевого уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ ($p < 0,001$) [26]. Однако в группе плацебо отмечалось снижение массы тела в сравнении с группой ИдегЛира (-1,0 против +0,5 кг, $p < 0,001$). Средняя доза ИдегЛира по окончании исследования составила 28 шагов дозы (что соответствует дозе инсулина деглудек 28 ЕД и лираглуттида 1 мг), средняя доза плацебо – 44 шага дозы [26].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД У ЛИЦ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ИНСУЛИН

В двойном слепом исследовании DUAL-II пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,8%, средняя продолжительность заболевания около 11 лет), получавших базальный инсулин в комбинации с метформином и/или препаратом из группы сульфонилмочевины или глинидов, рандомизировали в группы однократного введения фиксированной комбинации ИдегЛира или однократного введения инсулина деглудек [6]. В связи с тем, что целью исследования было оценить вклад лираглуттида в эффективность ИдегЛира, доза инсулина в обеих группах через 26 недель была одинакова, составив максимально 45 ЕД [6]. По результатам исследования добавление ИдегЛира, в сравнении с группой добавления инсулина деглудек, приводило к более существенному снижению уровня HbA_{1c} , среднего уровня гликемии натощак (табл.), постпрандиальной гликемии ($p = 0,026$) и к снижению массы тела (-2,7 кг) в отличие от отсутствия изменений веса в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$) [6]. В группе ИдегЛира большее количество человек достигли целевого уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ (60 и 45% против 23 и 13%, $p < 0,0001$) и шести комбинированных конечных точек (т. е. целевого уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ без прибавки массы тела и/или эпизодов гипогликемии) [6]. Таким образом, при использовании эквивалентных доз инсулина комбинация инсулина деглудек с лираглуттидом обеспечивает лучший гликемический контроль, при этом способствуя снижению веса и риска гипогликемии.

В открытом исследовании DUAL-V пациентов с плохо контролируемым диабетом 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,4%, средняя продолжительность заболевания около 11 лет), получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл, рандомизировали в группы однократного введения ИдегЛира или продолжения терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл в сочетании с метформином [18]. Комбинация ИдегЛира через 26 недель лечения оказалась значительно более эффективной в сравнении с инсулином гларгин в отношении снижения уровня HbA_{1c} (табл.) и увеличения количества человек, достигших целевого уровня

$\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ (72 против 47%, $p < 0,001$), и двух комбинированных конечных точек: целевого уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ без эпизодов гипогликемии (54 против 29%) или целевого уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ без эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела (39 против 12%) [18]. Также отмечалась положительная динамика снижения веса в группе ИДегЛира (-1,4 против +1,8 кг, $p < 0,001$, табл.) и значительно меньшая средняя суточная доза инсулина (41 против 66 ЕД инсулина гларгин, $p < 0,001$) [18].

Кроме того, анализ анкетных данных Инструмента оценки влияния лечения диабета на качество жизни (Treatment-Related Impact Measure-Diabetes, TRIM-D) продемонстрировал более высокие показатели в группе ИДегЛира по сравнению с группой инсулина гларгин ($p = 0,003$) в основном за счет доменов «брюмия лечения» ($p = 0,002$) и «управление диабетом» ($p < 0,001$), свидетельствуя о большей удовлетворенностью терапией при применении ИДегЛира [18].

Для оценки эффективности фиксированной комбинации ИДегЛира в сравнении с базис-бюллюсной терапией в открытом исследовании DUAL-VII пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень $\text{HbA}_{1c} 8,2\%$, средняя продолжительность заболевания около 13 лет), получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл (20–50 ЕД в сутки) и метформин, рандомизировали в группы комбинации ИДегЛира или продолжения терапии инсулином гларгин с добавлением прандиального инсулина аспарт в количестве 4 или менее инъекций в день [5]. Через 32 недели различий в снижении уровня HbA_{1c} и среднего уровня гликемии натощак между группами не отмечено (табл.), что свидетельствует об одинаковой сахароснижающей эффективности ИДегЛира в сравнении с базис-бюллюсной терапией ($p < 0,0001$). При этом количество подтвержденных эпизодов гипогликемии, в том числе ночных, в группе ИДегЛира было на 89% меньшее, чем на базис-бюллюсной инсулиновой терапии ($p < 0,0001$) [5], что говорит о большей безопасности комбинированного препарата. Также в отличие от группы, получавшей базис-бюллюсную инсулиновую терапию, комбинация с ИДегЛира способствовала снижению веса (табл.) [5], что особенно важно для пациентов с СД 2-го типа. Средняя доза инсулина по окончании периода наблюдения в группе ИДегЛира составила 40 ЕД, тогда как в группе базис-бюллюсной инсулиновой терапии – 84 ЕД (в т. ч. 52 ЕД доза базального инсулина) [5]. При этом около 90% участников исследования через 26 недель получали как минимум 3 инъекции инсулина аспарт и 1 инъекцию базального инсулина в день, тогда как в группе комбинации ИДегЛира пациенты осуществляли всего 1 инъекцию в день [5].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД

В целом комбинация ИДегЛира по результатам клинических исследований III фазы хорошо переносилась пациентами. Побочные эффекты были аналогичны таким при назначении инсулина деглудек или лираглуттида в исследованиях DUAL-I и -II [6, 11]. В этих исследованиях

≤ 2% участников в обеих группах ИДегЛира и инсулина деглудек и 5,8% пациентов в группе лираглуттида выбыли до окончания исследования в связи с нежелательными явлениями терапии [6, 11]. В исследованиях DUAL-III, -IV и -V профиль переносимости был аналогичен предыдущим результатам [18, 19, 26]. Большинство побочных явлений были легкой или средней степени выраженности. Наиболее часто по результатам исследований DUAL-I, -II и -IV возникали головные боли, назофарингиты, гастроинтестинальные симптомы, повышение уровней липаз и дислипидемия (рис.) [6, 16, 26]. Общая частота нежелательных явлений в группе ИДегЛира и плацебо были одинаковыми [34]. Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита) значительно реже возникали в группе ИДегЛира, чем в группе лираглуттида в исследовании DUAL-I и его продлении (рис.) [12]. Однако ни в одном случае наличие и выраженность гастроинтестинальных нежелательных явлений не привело к отказу от назначенной терапии и продолжения участия в исследовании.

В исследовании DUAL-I частота подтвержденной гипогликемии была ниже в группе ИДегЛира, чем в группе инсулина деглудек (1,8 против 2,6 эпизодов/на

Рисунок. Нежелательные явления, встречающиеся в ≥ 5% случаев при добавлении комбинации инсулина деглудек/лираглуттида, инсулина деглудек или лираглуттида у пациентов, ранее не получавших [11] и получавших инсулин [6], с плохо контролируемым диабетом



Примечание. Повышение уровня липаз означает >3-кратное превышение верхней границы референсного диапазона.

пациента за год лечения, $p = 0,0023$), но выше в сравнении в группой лираглуттида (1,8 против 0,2 эпизодов/ на пациента за год лечения, $p < 0,0001$) [16]. Среди пяти зарегистрированных эпизодов тяжелой гипогликемии в исследовании DUAL-I три произошли в группе ИДегЛира и два в группе инсулина деглудек. Ночные эпизоды гипогликемии имели место в 6, 8 и 1% случаев при применении комбинации ИДегЛира, инсулина деглудек и лираглуттида соответственно [16]. При продлении исследования DUAL-I до 52 недель обнаружилось, что эпизоды гипогликемии на 37% реже возникали в группе ИДегЛира, чем в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$), но чаще, чем в группе лираглуттида ($p < 0,0001$) [12]. Частота подтвержденных гипогликемических состояний по результатам исследования DUAL-III также была выше ($p < 0,0001$) в группе ИДегЛира в сравнении с группой продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 (2,82 против 0,12 эпизодов/на пациента за год лечения) [19] или плацебо (3,5 против 1,4 эпизодов/ на пациента за год лечения) [26]. Безусловно, увеличение частоты гипогликемических эпизодов в вышеуказанных исследованиях было ожидаемо и обусловлено назначением инсулина пациентам, ранее его не получавшим.

У пациентов, ранее получавших инсулин, в исследовании DUAL-IV количество подтвержденных эпизодов гипогликемии и ночных эпизодов гипогликемии было значительно ниже при применении комбинации ИДегЛира, чем при назначении инсулина гларгин (2,23 против 5,05 эпизодов/на пациента за год лечения и 0,22 против 1,23 эпизодов/на пациента за год лечения соответственно) [18]. Также меньше эпизодов гипогликемии, и, что наиболее важно, на 92% меньше эпизодов ночной гипогликемии зарегистрировано было в группе ИДегЛира по сравнению с группой базис-бюллюсной инсулинотерапии в исследовании DUAL-VII [5].

В группе пациентов, ранее не получавших инсулин, в исследовании DUAL-I три из 18 сердечно-сосудистых эпизодов классифицированы как серьезные [16]. Один случай смерти от сердечно-сосудистого заболевания в группе ИДегЛира и один случай инфаркта миокарда в группе инсулина деглудек были расценены как не связанные с лечением явления. В то время как инфаркт миокарда, произошедший в группе лираглуттида, расценен как возможное осложнение терапии [16]. В исследовании DUAL-III было два подтвержденных крупных сердечно-сосудистых эпизода в группе ИДегЛира (оба инсульты) [19], в исследовании DUAL-IV – инфаркт миокарда и инсульт [26]. Среди пациентов, ранее получавших инсулин, по результатам DUAL-II случилось три крупных сердечно-сосудистых события: один инфаркт миокарда в группе ИДегЛира и инфаркт миокарда и инсульт в группе инсулина деглудек [6]. Ни один из вышеуказанных эпизодов не привел к смерти пациента.

Зарегистрировано три случая подтвержденной неоплазии в исследовании DUAL-III (два в группе ИДегЛира и один на лечении агонистом рецепторов ГПП-1) [19] и DUAL-IV (один в группе ИДегЛира и два в группе плацебо) [26]. В исследовании DUAL-I сообщалось о четырех

случаях неоплазии (два в группе ИДегЛира, один в группе инсулина деглудек и один в группе лираглуттида) [11]. Тем не менее среди них не было указаний на наличие медуллярной карциномы щитовидной железы и случаев неоплазии щитовидной железы в исследованиях DUAL-I и -II [6, 16]. В исследовании DUAL-VII зафиксирован один случай доброкачественной неоплазии (колоректальный полип) в группе ИДегЛира [5].

На 26-й неделе среди пациентов, ранее не получавших инсулин, в исследовании DUAL-I в группе ИДегЛира и группе лираглуттида отмечалось небольшое повышение средних уровней липаз (до 11–15 ЕД/л); во всех группах также незначительно были повышены средние уровни амилаз плазмы крови (до 4–9 ЕД/л) [11]. Несмотря на то что большинство из 178 эпизодов повышения липаз или амилаз не сопровождались клиническими симптомами, 17 случаев были охарактеризованы как возможные проявления панкреатита. Среди всех групп в данном исследовании было 18 эпизодов подтвержденного или предполагаемого панкреатита у 16 пациентов [11]. У одного пациента в группе лираглуттида был подтвержден острый панкреатит, расцененный как не связанный с проводимой терапией. Случаев подтвержденного панкреатита или побочных эффектов со стороны щитовидной железы в исследованиях DUAL-II, -III, -IV и VII не зарегистрировано [5, 6, 19, 26].

МЕСТО КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД В ТЕРАПИИ СД 2-ГО ТИПА

Целью лечения СД 2-го типа является достижение оптимального гликемического контроля с минимальной вариабельностью гликемии для предупреждения развития поздних и острых осложнений, наряду с поддержанием максимально хорошего качества жизни. Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), пациентам с плохо контролируемым СД 2-го типа, получающим пероральные сахароснижающие препараты, включая метформин, препараты сульfonyлмочевины и/или пиоглิตазон в адекватных дозах, целесообразно рекомендовать лекарственное средство из группы агонистов рецепторов ГПП-1 или инсулин [4, 10]. По результатам многоцентровых клинических исследований комбинация ИДегЛира эффективнее снижает уровень HbA_{1c} и обеспечивает оптимальный гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудек и лираглуттидом в отдельности [11], вызывая меньшее количество эпизодов гипогликемии и прибавку веса в сравнении с инсулином деглудек, и меньшее число нежелательных гастроинтестинальных нежелательных явлений в сравнении с лираглуттидом [11]. Учитывая средний уровень снижения HbA_{1c} в ходе клинических исследований [11], пациенты с уровнем $< 9\%$ на пероральных сахароснижающих препаратах могут достичь целевого контроля гликемии с помощью добавления только лираглуттида при хорошей переноси-

ности с целью минимизации риска гипогликемии и более эффективного снижения веса. Однако для тех, чей уровень гликированного гемоглобина $\geq 9\%$, но $< 10\%$, оптимальным решением следует считать добавление комбинации ИДегЛира с целью не только достижения целевых значений гликемии, но и снижения риска гипогликемии и вероятности прибавки массы тела в сравнении с добавлением базального инсулина или переводом на базис-бюллюсную инсулиновую терапию. При уровне гликированного гемоглобина $\geq 10\%$ целесообразно начинать с устранения глюкозотоксичности с помощью интенсифицированной инсулиновой терапии с последующим переводом на комбинированную схему.

Пациентам с плохо контролируемым диабетом, находящимся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами и агонистом рецепторов ГПП-1, рекомендовано добавить базальный инсулин [4, 10]. Однако комбинация ИДегЛира в данном случае позволит улучшить состояние углеводного обмена без увеличения количества инъекций, что способствует повышению приверженности лечению и качества жизни пациентов [19]. Кроме того, лицам, не имеющим возможности улучшить гликемический контроль за счет дальнейшей титрации дозы агониста рецепторов ГПП-1 из-за побочных гастроинтестинальных явлений, также может быть назначена комбинация ИДегЛира с меньшим количеством нежелательных гастроинтестинальных симптомов.

Пациентов, ранее получавших базальный инсулин и не достигших целевого уровня HbA_{1c} , оптимального по результатам клинических исследований, будут переводить на комбинацию ИДегЛира не только для достижения компенсации углеводного обмена, но и для снижения риска гипогликемии и предотвращения прибавки массы тела [5, 6, 18]. В сравнении с базис-бюллюсной инсулиновой терапией добавление ИДегЛира также позволило уменьшить число инъекций, дозу инсулина и повысить качество жизни пациентов при одинаково эффективном гликемическом контроле [5].

Применение фиксированной комбинации ИДегЛира позволяет сократить число инъекций и затраты на лечение у пациентов, уже получающих каждый из этих препаратов в отдельности. Ограничением комбинированного препарата может являться фиксированное соотношение доз и невозможность титрации каждого из них по отдельности. Однако меньшая распространность гастроинтестинальных явлений в группе ИДегЛира, по сравнению с группой лираглутида, как раз может объясняться более медленным режимом титрации дозы аналога ГПП-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление однократной инъекции фиксированной комбинации ИДегЛира эффективно в отношении улучшения гликемического контроля и снижения массы тела,

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Реклама

www.aterotromboz.ru

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

в целом хорошо переносится пациентами и является предпочтительным у лиц с плохо контролируемым СД 2-го типа на терапии пероральными сахароснижающими средствами и/или агонистами рецепторов ГПП-1 в адекватных дозах и/или базальным инсулином в целях снижения риска гипогликемии, ассоциированной с инсулиновтерапией.

Препарат недавно был одобрен для применения в Западной Европе и России, фармакоэкономического

анализа не проводилось. Однако, учитывая важность данного фактора при выборе сахароснижающей терапии, интересными были бы результаты исследования потенциальной экономической выгоды его применения.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонников Я.О. Викулова: количество не выявленных пациентов с сахарным диабетом в некоторых регионах достигает 87%. Здравоохранение, 2018, 1 марта./Agafonnikov Ya.O. Vikulova: the number of unidentified patients with diabetes reaches 87% in some regions. Healthcare, 2018, March 1.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-е изд. М., 2017./Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 8th ed. M., 2017.
3. Ионова Т.И., Один В.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Изучение качества жизни и симптомов гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих интенсифицированную инсулиновтерапию, как модель пациент-ориентированного подхода. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 48-58. /Ionova TI, Odin VI, Nikitina TP, Kurbatova KA. The study of quality of life and symptoms of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes receiving functional insulin therapy, as a model of patient-centered approach. *Sakharney Diabet*, 2015, 18 (4): 48-58.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2017. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl. 1): S1–S135.
5. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2018 Feb 26. pii: dc171114. doi: 10.2337/dc17-1114. [Epub ahead of print]
6. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, Rodbard HW; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*, 2014 Nov, 37(11): 2926-33.
7. Cryer PE, Davis SN, Shamsom H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1902–12.
8. Dushay J, Abrahamson MJ. Insulin therapy for type 2 diabetes: making it work. *J Fam Pract*, 2010, 59(4): E1–8.
9. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjorntsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*, 2009, 52(1): 65–73.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract*, 2017, 23: 207-238.
11. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. 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-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014 Nov, 2(11): 885-93.
12. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Oct, 17(10): 965-73.
13. Harris K, Nealy KL. The clinical use of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the treatment of type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*, 2017: 1-9.
14. Harris SB, Kocsis G, Prager R, Ridge T, Chandarana K, Halladin N, Jabbour S. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Jun, 19(6): 858-865.
15. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol*, 2015 Dec, 55(12): 1369-77.
16. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2013, 73(6): 575-593.
17. Khunti K, et al., editors. Hypoglycaemia among insulin-treated patients with diabetes: an international retrospective and prospective study of 3832 patients. World Diabetes Congress, 2-6 December 2013, Melbourne, Australia.
18. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016 Mar 1, 315(9): 898-907.
19. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelman Y, Lehmann LM, Mishra A, Simpson RW. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide
- Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther*, 2017 Feb, 8(1): 101-114.
20. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36: 858-864.
21. Novo Nordisk A/S. Xultophy 100 units/ml + 3,6 mg/ml solution for injection. EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
22. Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml solution for injection in the pre-filled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
23. Novo Nordisk A/S. Tresiba 100 units/ml solution for injection in the pre-filled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
24. Odegaard K, Borg S, Persson U, Svensson M. The Swedish cost burden of overweight and obesity—evaluated with the PAR approach and a statistical modelling approach. *Int J Pediatr Obes*, 2008, 3(Suppl 1): 51–7.
25. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schum-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*, 2012, 29(5): 682–9.
26. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, Thurman J; Dual Action of Liraglutide and insulin degludec (DUAL) IV trial investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*, 2017 Feb, 34(2): 189-196.
27. Rodbard HW, Buse JB, Woo V, et al. Benefits of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 40-48.
28. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405–12.
29. Vora J, Linjawi S, Gough SC, et al. Improved postprandial glycaemic control in Type 2 diabetes with a combination of insulin degludec and liraglutide: results from a meal test. *Diabetes Med*, 2014, 31(Suppl 1): 61.