



# Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа

Н.А. Демидов, к.м.н.

Адрес для переписки: Николай Александрович Демидов, nicolay13@mail.ru

Для цитирования: Демидов Н.А. Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-5-10-14

*Неотъемлемой характеристикой сахарного диабета (СД) 2 типа является прогрессирующий характер течения. Как следствие, с увеличением продолжительности заболевания возникает необходимость в интенсификации сахароснижающей терапии для достижения и удержания целевой гликемии. Однако существенная доля пациентов с СД 2 типа не достигает целей лечения даже при применении самых эффективных опций: инсулинотерапии и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1).*

*В ряде исследований, в том числе в условиях реальной клинической практики, продемонстрировано преимущество концепции одномоментной инициации терапии базальным инсулином и арГПП-1 перед последовательным назначением указанных препаратов.*

*В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности комбинации базального инсулина и арГПП-1, а также исследований фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида на старте инсулинотерапии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1, гликемия

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастанием гипергликемии и необходимостью постепенной интенсификации терапии для достижения и поддержания гликемического контроля [1, 2].

Несмотря на все большее распространение инновационных опций, широко применение комбинаций различных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и/или инъекционных сахароснижающих

препаратов, у существенной части пациентов не удается достичь целевых значений гликемического контроля. Так, в ряде исследований, проведенных в Европе и США, показано, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7% и менее достигается в 60–70% случаев [3, 4]. Согласно результатам международного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования IDMP5, проводившегося с 2005 по 2017 г. в развивающихся странах, лишь у 30–38% больных удается достичь уровня HbA1c

менее 7%. Доля пациентов с уровнем HbA1c менее 7% на инсулинотерапии составляет менее 30% [5]. Аналогичная ситуация отмечается и в России [6]. В опубликованном в 2020 г. анализе динамического мониторинга качества контроля углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа отмечено, что при наличии явных положительных тенденций по сравнению с данными 2005–2010 гг. целевого уровня HbA1c в среднем достигают 24,7% [7].

Одной из причин сложившейся ситуации является терапевтическая инерция, то есть отсутствие интенсификации лечения при недостижении целей гликемического контроля [5]. При анализе базы данных исследований реальной клинической практики британские ученые установили, что у пациентов с СД 2 типа неудовлетворительный контроль гликемии в среднем сохранялся на протяжении семи лет до интенсификации терапии ПССП или инсулином [8, 9]. На момент интенсификации лечения среднее значение HbA1c составило 9,7%. Согласно результатам исследования IDMP5, в реальной клинической практике время до начала лечения инсулином после постановки диагноза варьировалось от 8,5 до 10 лет [5].

В то же время установлено, что отсрочка с интенсификацией терапии повышает риск развития поздних осложнений СД 2 типа и, как следствие, расход ресурсов здравоохранения [10, 11].



Анализ данных, проведенный К. Khunti и соавт., свидетельствует, что у пациентов с уровнем HbA1c 7% и более через 5,3 года существенно повышался риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда на 67%, инсульта на 51%, сердечной недостаточности на 64% и композитного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 62% [12].

Как показал анализ британской базы данных CPRD, у большинства пациентов с уровнем HbA1c 9% и более, не достигших целей терапии на фоне применения ПССП, интенсификация терапии с применением только базального инсулина или агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) чаще всего не приводила к целевым результатам [13]. Кумулятивная вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% в течение шести месяцев составила 13% при старте инъекционной терапии с арГПП-1 (n = 5583) и 10% при старте с базального инсулина (n = 5606). Анализ британской базы данных THIN также продемонстрировал низкую вероятность (менее 35%) достижения уровня HbA1c менее 7,5% у взрослых больных СД 2 типа, переведенных с ПССП на терапию предварительно смешанными инсулинами [14].

Изложенные данные обуславливают актуальность поиска новых решений в управлении СД 2 типа, позволяющих достигать целевых значений гликемии у большей доли пациентов.

В связи со сказанным выше особый интерес представляют результаты работы М.Н. Jensen и соавт. [15]. Ученые пытались выявить наиболее оптимальную комбинацию сахароснижающих препаратов, сравнивая риски развития серьезных сердечно-сосудистых событий, тяжелой гипогликемии и смерти от всех причин. Оценивались такие широко используемые схемы терапии, как метформин (МЕТ) с производными сульфонилмочевины (ПСМ), метформин с ингибитором дипептидилпептидазы 4 (идППП-4), метформин с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (инГЛТ-2), метформин с арГПП-1, метформин с базальным инсули-

ном (БИ), метформин в сочетании с идППП-4 и ПСМ, а также с инГЛТ-2 и арГПП-1 и с арГПП-1 и базальным инсулином.

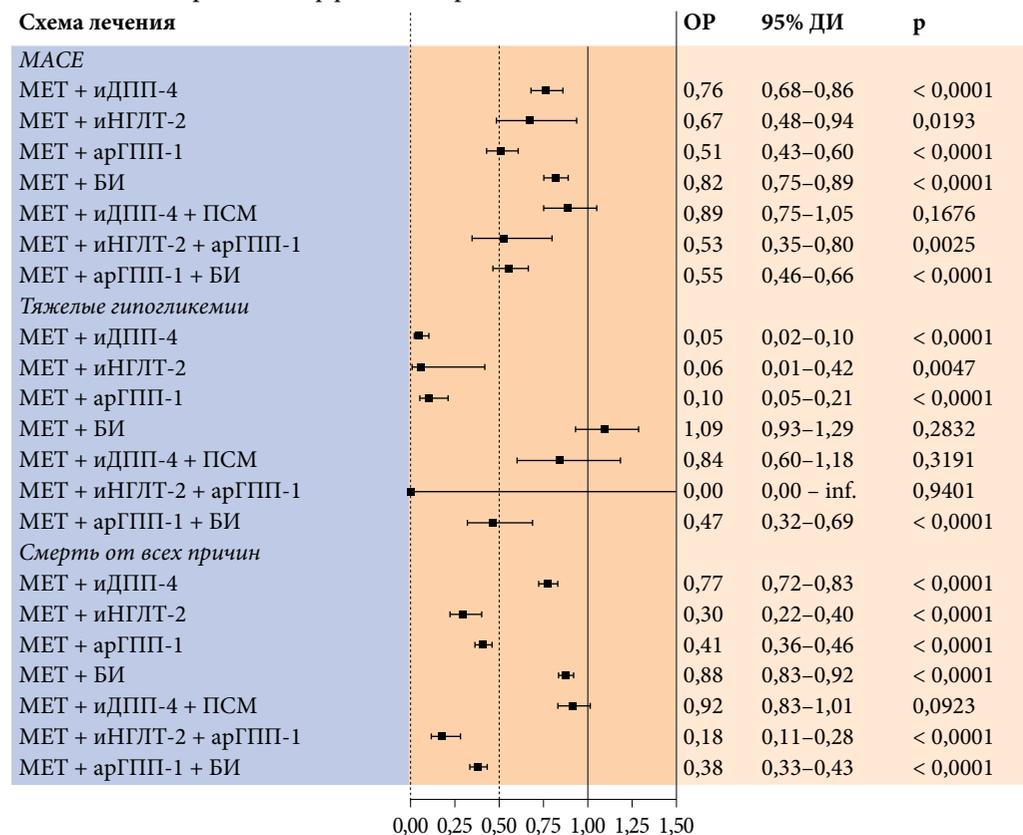
В отношении опций, включающих базальный инсулин, установлено преимущество комбинации «метформин + арГПП-1 + базальный инсулин» перед комбинацией «метформин + базальный инсулин» по всем трем параметрам (рис. 1) [15]. Необходимо отметить, что в качестве референс-терапии была выбрана комбинация «метформин + ПСМ».

За последние годы накопилась значительная доказательная база о превосходстве одномоментного старта с двух и более сахароснижающих препаратов над последовательным добавлением терапевтических опций. Это касается и различных вариантов комбинаций ПССП (метформина и инГЛТ-2, инГЛТ-2 и идППП-4, метформина и идППП-4) [16–18].

Так, в исследовании VERIFY сравнивали долгосрочные эффекты

инициации лечения сразу с комбинации метформина и вилдаглиптина и только с метформина. При применении ранней комбинированной сахароснижающей терапии риск утраты гликемического контроля снижался на 50% [18].

В 2020 г. были опубликованы результаты работы X.V. Peng и соавт. [19]. Ученые проанализировали американскую базу данных REACHnet с целью оценки эффективности различных вариантов интенсификации терапии у пациентов с СД 2 типа, которые не смогли достичь целевого уровня HbA1c при использовании ПССП. Пациенты были разделены на три когорты: первая – одномоментно стартовавшие с терапии базальным инсулином и арГПП-1, вторая – сначала применявшие базальный инсулин, к которому был добавлен арГПП-1 на срок 90 дней, третья – начавшие получать базальный инсулин, а потом, спустя 90 дней, еще и арГПП-1. Вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% через 12 месяцев была наибольшей



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Скорректированное отношение рисков для двойных или тройных комбинаций сахароснижающих препаратов

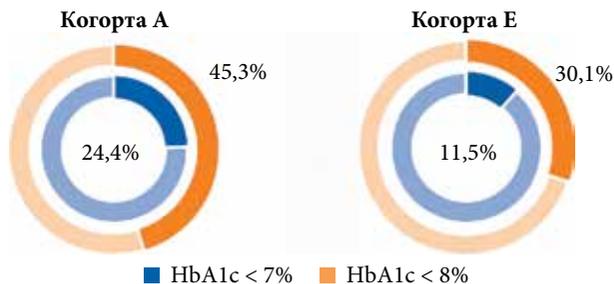


Рис. 2. Количество пациентов, достигших HbA1c менее 7 или менее 8%, через шесть месяцев терапии в условиях рутинной клинической практики в США

в первой когорте – 33,4%. Во второй когорте данный показатель составил 24,5%. Наименьшим он оказался в третьей когорте – 20,9%. Статистически значимая разница обнаружена между первой и третьей когортами ( $p = 0,0186$ ). Среднее наблюдаемое снижение значений уровня HbA1c за 12 месяцев было наибольшим в первой когорте ( $-1,7 \pm 2,2\%$ ), далее во второй ( $-1,5 \pm 2,5\%$ ) и третьей ( $-1,3 \pm 2,4\%$ ).

В определенной степени продолжением идеологии данного исследования был ретроспективный анализ данных рутинной клинической практики, проведенный J. Rosenstock и соавт. [20]. Согласно полученным результатам, одновременная инициация лечения с базального инсулина и арГПП-1 превосходила по эффективности последовательное добавление данных опций. Первоначально для проведения анализа были отобраны 6 млн записей о пациентах с исходным уровнем HbA1c более 9%, которые стартовали с базального инсулина и арГПП-1 в любой последовательности. В качестве иссле-

дуемого был выбран период с января 2011 г. по июнь 2017 г. Далее были отобраны 6,5 тыс. анкет с достаточно полными записями, которые и были включены в анализ. В зависимости от количества дней между стартом с базального инсулина и стартом с арГПП-1 сформированы пять когорты пациентов: А – менее 30 дней, В – 31–90 дней, С – 91–180 дней, D – 181–270 дней, E – 271–360 дней. Когорту А исследователи назвали когортой одновременного старта терапии, а когорты В, С, D и E – когортами последовательного старта. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в когортах были схожими.

Высокий исходный уровень HbA1c (10,5–10,9%) подтверждал наличие клинической инерции.

Пациенты, которые начинали две инъекционные опции в разные дни, с меньшей вероятностью достигали целей гликемического контроля, чем те, кто стартовал сразу с обеих опций (рис. 2 и 3). При этом вероятность достижения HbA1c менее 7% была выше у тех, кто получал оба препарата в диапазоне 30 дней, и менее, чем у тех, кто применял их в диапазоне 91 день и более, независимо от того, с чего именно начиналась последовательная терапия.

J. Rosenstock и соавт. сделали вывод, что наиболее эффективным для пациентов с СД 2 типа на терапии ПССП и уровнем HbA1c более 9% является одномоментный старт с базального инсулина и арГПП-1, а не ожидание эффекта от одной из этих опций [20].

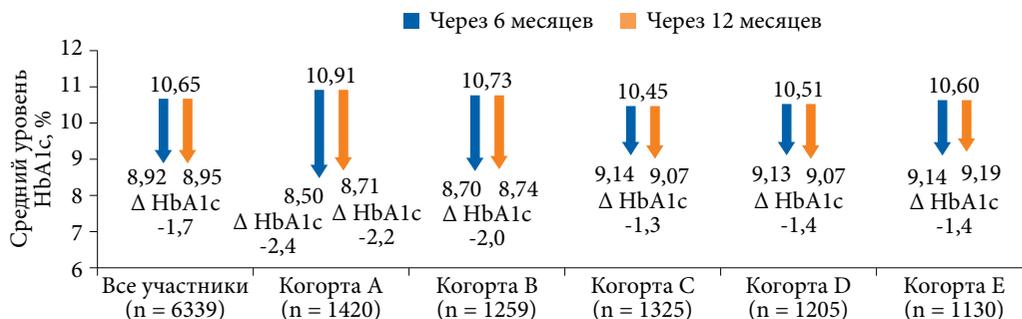


Рис. 3. Динамика HbA1c через 6 и 12 месяцев терапии в условиях рутинной клинической практики в США

<sup>1</sup> В России зарегистрирована под торговым наименованием Соликва СолоСтар<sup>®</sup>.

Представленные выше данные подтверждают целесообразность использования фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1. К преимуществам подобных комбинаций можно отнести и удобство применения (одна инъекция один раз в сутки), привычный (как у базальных инсулинов) режим подбора дозы. При этом такая терапия не сопровождается увеличением риска развития гипогликемии и массы тела по сравнению с применением только инсулина [21].

В международных (консенсусы Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета) и российских рекомендациях 2018 г. указано на возможность старта инъекционной сахароснижающей терапии с фиксированной комбинации инсулина и арГПП-1. При этом в международных консенсусах указано на целесообразность использования данной опции при уровне HbA1c выше целевого значения на 2% и более [21], в российских рекомендациях таких ограничений нет [1]. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида<sup>1</sup> выпускается в предварительно заполненных шприц-ручках двух видов [22]:

- шприц-ручка 10-40 (желтого цвета) содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 10 до 40 ЕД препарата;
- шприц-ручка 30-60 (оливкового цвета) содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 30 до 60 ЕД препарата.

Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида изучалось в трех рандомизированных клинических исследованиях. Параметры эффективности и безопасности были проанализированы у пациентов, не достигших целей терапии на ПССП [23], комбинации базального инсулина и ПССП [24] либо комбинации арГПП-1 и ПССП [25]. Субанализ результатов исследования LixiLan-O у пациентов с исходным уровнем HbA1c 9% и более



показал, что значений менее 7% удалось достичь у 74% получавших фиксированную комбинацию гларгина и ликсисенатида и у 47 и 0% применявших инсулин гларгин и ликсисенатид соответственно [26]. В 2018 г. J. Rosenstock и соавт. провели не прямое (методом подбора пар) сравнение параметров эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (из серии исследований LixiLan) и свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (из серии исследований GetGoal) [27]. Подобный анализ стал возможен благодаря сходству популяций и дизайнов клинических исследований.

Сопоставление показателей соответствия проводилось в каждой сравниваемой группе на основании возраста, расы, индекса массы тела, уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак, длительности СД и применения ПССП.

Установлено, что использование фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида приводило к большему снижению уровня HbA1c ( $p < 0,0001$ ), чем при-

менение свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (на 1,3 и 0,7% соответственно при сравнении результатов исследований LixiLan-O и GetGoal Duo-1) [27]. Доля пациентов, достигших уровня HbA1c менее 7%, в группе фиксированной комбинации была достоверно больше, чем в группе свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, – 79 и 51% соответственно ( $p < 0,0001$ ) [27]. При применении фиксированной комбинации улучшение показателей гликемического контроля сопровождалось меньшим числом нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, что обусловлено более постепенной титрацией дозы ликсисенатида. В исследованиях LixiLan-O и GetGoal Duo-1 тошнота и рвота встречались в 9,2 и 1,1% случаев соответственно при применении фиксированной комбинации и в 20,7 и 10,3% при использовании свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида [27].

К концу клинических исследований существенно различались и дозы инсулина гларгин. Так, в исследованиях LixiLan-O и GetGoal Duo-1 его

доза составила 29 ЕД в фиксированной комбинации и 55 ЕД в свободной комбинации [27].

Более выраженный сахароснижающий эффект фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида не сопровождался увеличением частоты гипогликемий и массы тела [27].

Таким образом, как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики продемонстрировано преимущество концепции одномоментной инициации терапии базальным инсулином и арГПП-1 перед последовательным назначением указанных опций. Данный подход высокоэффективен в достижении целей гликемического контроля, при этом безопасен с точки зрения риска развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела. Своевременная инициация инъекционной терапии фиксированными комбинациями базального инсулина и арГПП-1 способна значительно улучшить параметры гликемического контроля и изменить ситуацию с достижением целей терапии СД 2 типа. ☀

## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск, доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП Принт, 2019. С. 38–46.
2. Cahn A., Cefalu W.T. Clinical Considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. Suppl. 2. P. S137–145.
3. De Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
4. Kazemian P., Shebl F.M., McCann N. et al. Evaluation of the cascade of diabetes care in the United States, 2005–2016 // *JAMA Intern. Med.* 2019. Vol. 179. № 10. P. 1376–1385.
5. Aschner P., Gagliardino J.J., Ilkova H. et al. Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. № 4. P. 711–721.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета РФ. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22. № 2S.
7. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический мониторинг HbA1c в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № 2. С. 104–112.
8. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80.000 people // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.
9. Khunti K., Nikolajsen A., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 401–409.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
11. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
12. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: a focused literature review // *Prim. Care Diabetes*. 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–12.

13. Peng V, Blonde L, Shepherd L. et al. A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK // EASD. 2019. Abstr. 864.
14. Jude E., Ali A., Emral R. et al. Effectiveness of premix insulin (premix) in type 2 diabetes (T2D): a retrospective UK cohort study // ADA. 2020. Poster 1029-P.
15. Jensen M.H., Kjolby M., Hejlesen O. et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management: a cohort study of all danish users // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 6. P. 1209–1218.
16. Hadjadj S., Rosenstock J., Meinicke T. et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 10. P. 1718–1728.
17. Lewin A., DeFronzo R.A., Patel S. et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 3. P. 394–402.
18. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10208. P. 1519–1529.
19. Peng X.V., Ayyagari R., Lubwama R. et al. Impact of simultaneous versus sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on HbA1c in type 2 diabetes: a retrospective observational study // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11. № 4. P. 995–1005.
20. Rosenstock J., Blasco F., Lubwama R. et al. Real-world evidence of the effect on glycemic control with relatively simultaneous vs. sequential initiation of basal insulin and GLP-1 receptor agonists // ADA. 2020. Poster 965-P.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.
23. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2026–2035.
24. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1972–1980.
25. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S. et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. № 11. P. 2108–2116.
26. Davies M.J., Russell-Jones D., Barber T.M. et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naive type 2 diabetes patients with high HbA1c or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 8. P. 1967–1972.
27. Rosenstock J., Handelsman Y., Vidal J. et al. Propensity-score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio insulin glargine 100 U and lixisenatide (iGlarLixi) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 12. P. 2821–2829.

## The Start of Injectable Therapy with a Fixed Ratio Combination of Analog Basal Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist as a New Opportunity in Achieving the Goals of Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Demidov, PhD

*Moscovskii city Hospital, Department of Healthcare of Moscow*

Contact person: Nikolay A. Demidov, nicolay13@mail.ru

*An important characteristic of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the progressive nature of this chronic disease. With the increase in the duration of type 2 diabetes, the need for intensification of antihyperglycemic therapy, which could help to achieve and maintain glycemic parameters within the target values, also grows. A significant proportion of patients with T2DM today do not reach the target glycemic values even with the use of the most effective antihyperglycemic treatment options: insulin therapy and glucagon-like peptide 1 receptor analogue (GLP-1 RA). A number of analyzes, including RWE that have appeared in the international literature in recent years, have demonstrated the advantages of the concept of simultaneous initiation of therapy with basal insulin and GLP-1 RA in comparison with the sequential initiation of these options for injectable glucose-lowering therapy. The article provides an overview of studies of the efficacy and safety parameters of a combination of basal insulin and GLP-1 RA, as well as clinical studies of a fixed combination of insulin glargine and lixisenatide for starting insulin therapy.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, fixed ratio combinations of basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor analogue, glycemia