



¹ Курский
государственный
медицинский
университет

² Курская
центральная
районная больница

Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике

Л.А. Жукова, д.м.н., проф.¹, Н.С. Андреева, к.м.н.¹, А.Е. Смирнова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Лариса Алексеевна Жукова, profzhukova@mail.ru

Для цитирования: Жукова Л.А., Андреева Н.С., Смирнова А.Е. Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-14-16

Сахарный диабет (СД) 2 типа – неуклонно прогрессирующее и, как следствие, требующее с течением времени интенсификации лечения заболевание.

При неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов одним из вариантов старта инсулинотерапии является назначение базального инсулина. Соблюдение общепринятых рекомендаций по титрации дозы базального инсулина позволяет добиться целевой гликемии натощак, но не всегда целевых значений постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). Поэтому представляется перспективным использование фиксированных комбинаций базального инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Так, в клинических исследованиях эффективности и безопасности данной комбинации было показано, что данный вид терапии способствовал снижению уровня HbA1c менее 7% у 74% больных СД 2 типа.

В статье представлен клинический случай успешного применения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарата Соликва СолоСтар) у пациентки с СД 2 типа, не достигшей целевых значений гликемии при применении трехкомпонентной схемы лечения, включавшей инсулин длительного действия.

По сравнению с базальным инсулином данный вариант инсулинотерапии обеспечивал лучший контроль гликемии без увеличения массы тела и риска развития гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, ликсисенатид, гларгин, комбинированные препараты

Введение

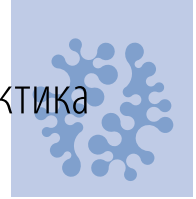
Глобальной проблемой современной медицины остается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД).

В настоящее время в Российской Федерации насчитывается около 13 млн страдающих диабетом и их число прогрессивно увеличивается, прежде всего за счет больных СД 2 типа [1].

С патогенетической точки зрения СД 2 типа имеет прогрессирующий характер течения. Как следствие, с увеличением его продолжительности возникает необходимость в интенсификации терапии. Недостаточный контроль заболевания ассоциируется с развитием ряда осложнений. Так, у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 7% и более через 5,3 года существенно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда на 67%, инсульта на 51%, сердечной недостаточности на 64%, комбинированного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 62% [2].

Несмотря на то что в последние годы среди российских пациентов наблюдается стойкая тенденция к улучшению гликемического контроля, только 52,2% достигают уровня HbA1c менее 7% [3, 4]. Поэтому актуальность поиска более эффективных подходов к контролю заболевания сохраняется.

Важно подчеркнуть, что последнее десятилетие ознаменовалось большим количеством разработок и внедрением в диабетологическую практику современных диагностических систем, более совершенных средств самоконтроля, принципиально новых групп сахароснижающих препаратов и инсулинов разной продолжительности действия. Все это в совокупности нацелено на достижение целевых значений глюкозы и, как следствие, предупреждение развития поздних сосудистых осложнений СД, являющихся основной причиной инвалидизации и смерти больных [3]. На данный момент времени перспективными считаются комбинированные препараты, которые влияют на разные



звенья патогенеза СД 2 типа. Одним из таких является Соликва СолоСтар®.

В состав препарата Соликва СолоСтар® входят инсулин гларгин, аналог инсулина длительного действия, и ликсисенатид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Данные компоненты обладают взаимодополняющим механизмом действия.

Препарат Соликва СолоСтар® снижает концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи, что улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа при минимальном риске гипогликемий и увеличения массы тела [5]. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г., а также российский алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецепторов ГПП-1 являются одной из опций на старте инъекционной терапии [6, 7].

Соликва СолоСтар® назначается в комбинации с метформинном взрослым больным, если целевых значений гликемического контроля не удалось достичь на фоне метформина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином [5].

Эффективность препарата подтверждена в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы III LixiLan-O и LixiLan-L [8, 9]. В них приняло участие более 1900 пациентов с СД 2 типа из разных стран. У всех больных отмечался недостаточный контроль гликемии на фоне применения пероральных сахароснижающих препаратов или базального инсулина [8, 9]. В исследовании LixiLan-O в группе Соликвы СолоСтар® уровень HbA1c снизился на 1,6%, в группе ликсисенатида – на 0,9% ($p < 0,0001$), в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – на 1,3% ($p < 0,0001$). В исследовании LixiLan-L рассматриваемый показатель в группе Соликвы СолоСтар® уменьшился на 1,1%, в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – на 0,5% ($p < 0,0001$) [8, 9]. Кроме того, терапия Соликвой СолоСтар® позволяла достичь значений HbA1c, близких к нормогликемии (6,5%), в отсутствие сопутствующего увеличения массы тела и риска гипогликемий, что существенно отличалось от исходов терапии базальным инсулином у пациентов с СД 2 типа [9].

Клинический случай

Пациентка Л., 56 лет. Сахарный диабет 2 типа диагностирован в 2006 г. На момент постановки на диспансерный учет масса тела больной составляла 76 кг, рост – 157 см, индекс массы тела – 30,83 кг/м², уровень HbA1c – 7,7%. Выраженных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено. В 2007 г. диагностирована артериальная гипертензия, корригируемая лизиноприлом в дозе 10 мг/сут, в 2017 г. – дислипидемия, по поводу которой назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. Лечение СД с момента постановки на диспансерный учет: с 2006 по 2008 г. – метформин от 1000 до 1700 мг/сут. Из-за недостаточного эффекта добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут (табл. 1). На фоне терапии уровень HbA1c составил 8,5%, поэтому доза гликлазида МВ поэтапно увеличивалась и достигла 120 мг/сут. В 2016 г. уровень HbA1c удалось снизить до 8,1%. В 2017 г. в отсутствие компенсации заболевания в схему лечения был добавлен ингибитор дипептидилпептидазы 4 алоглиптин в дозе 25 мг/сут. Значимых изменений не отмечено.

В результате применения трехкомпонентной терапии к началу 2019 г. уровень HbA1c составил 8,3% при массе тела 81,2 кг и индексе массы тела 32,94 кг/м². Подтверждено наличие таких осложнений СД, как непролиферативная диабетическая ретинопатия, дистальная сенсомоторная полиневропатия.

Пациентка не увеличила физическую активность, не соблюдала режим питания, однако была мотивирована на достижение целевых значений гликемии.

Лечащим врачом принято решение об изменении схемы лечения: метформин 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, инсулин детемир в дозе 14 ЕД/сут вместо гликлазида МВ. К концу 2020 г. HbA1c составил 7,9%.

Проведенный суточный мониторинг глюкозы показал превышение показателей углеводного обмена: глюкоза плазмы натощак – 7,5 ммоль/л, постпрандиальная глюкоза – 11,8 ммоль/л. С учетом анамнеза принято решение о назначении комбинации инсулина длительного действия и агониста рецепторов ГПП-1. Для повышения комплаентности выбрана фиксированная комбинация – препарат Соликва СолоСтар®. В дополнение к препарату больная продолжила получать метформин в дозе 2000 мг/сут.

Фиксированную комбинацию агониста рецепторов ГПП-1 и базального инсулина вводили один раз в день в течение часа перед завтраком в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Для этого использовали шприц-ручку Соликва СолоСтар® (100 ЕД/мл инсулина гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатида), которая предназначена для введения 10–40 ЕД/сут. Титрация дозы осуществлялась один раз в неделю. Дозы препарата Соликва СолоСтар® и динамика основных гликемических показателей представлены в табл. 2. Уровень HbA1c оценивали в соответствии с требованиями алгоритмов – не позднее трех месяцев после назначения терапии [7].

Пациентка проводила самоконтроль гликемии натощак и после приема пищи, массы тела в динамике.

Таблица 1. Динамика уровня HbA1c и массы тела на фоне разных схем лечения

Показатель	Метформин 1700 мг/сут (2008 г.)	Метформин 2000 мг/сут + гликлазид МВ 120 мг/сут (2016 г.)	Метформин 2000 мг/сут + гликлазид МВ 120 мг/сут + алоглиптин 25 мг/сут (2017 г.)	Метформин 2000 мг/сут + алоглиптин 25 мг/сут + инсулин детемир 14 ЕД/сут (2020 г.)
HbA1c, %	7,7	8,5	8,1	7,9
Масса тела, кг	76,0	79,5	81,2	82,0

Таблица 2. Изменение параметров гликемического контроля, массы тела и дозы препарата Соликва СолоСтар® в процессе лечения

Показатель	Исходно	Через 3 недели	Через 6 недель	Через 12 недель
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,5	6,7	5,9	5,6
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	11,8	8,4	7,8	7,6
HbA1c, %	7,9	–	–	6,8
Масса тела, кг	82,0	81,6	79,7	79,1
Доза препарата, ЕД/сут	26	30	34	34



На фоне лечения наметилась четкая тенденция к снижению гликемии как натощак, так и постпрандиальной. Через 12 недель гликемия натощак в среднем снизилась на 1,9 ммоль/л, постпрандиальная – на 4,2 ммоль/л. Масса тела уменьшилась на 2,9 кг, HbA1c – на 1,1%. Доза препарата составила 34 ЕД/сут.

За весь период наблюдения клинических и лабораторных данных о наличии гипогликемических реакций не получено. При проведении самоконтроля уровня глюкозы в крови менее 3,9 ммоль/л также не зафиксировано.

Пациентка сообщала об уменьшении аппетита, снижении массы тела, повышении физической активности и работо-

способности, отсутствии побочных реакций, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Препарат Соликва СолоСтар®, представляющий собой фиксированную комбинацию гларгина и ликсисенатида, целесообразно назначать пациентам, которые не смогли достичь целевого уровня HbA1c на фоне трехкомпонентной сахароснижающей терапии и для которых увеличение массы тела нежелательно. В отличие от базального инсулина данный вариант стартовой инсулинотерапии может обеспечить лучший контроль гликемии без риска увеличения массы тела и развития гипогликемий. 🌐

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.П. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер, 2014.
3. Аметов А.С., Доскина Е.В. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений // Проблемы эндокринологии. 2012. № 3. С. 61–64.
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4–13.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар, ЛП-004874-300518.
6. 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.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019.
8. 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.
9. 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.

The Use of the Fixed Combination of Insulin Glargine 100 U/ml and Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Real Clinical Practice

L.A. Zhukova, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Andreyeva, PhD¹, A.Ye. Smirnova, PhD²

¹ Kursk State Medical University

² Kursk Central District Hospital

Contact person: Larisa A. Zhukova, profzhukova@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a disease that is steadily progressing and, as a result, requires the intensification of treatment over time.

One of the options for starting insulin therapy with the ineffectiveness of oral hypoglycemic drugs is the appointment of basal insulin. Compliance with the generally accepted recommendations for titration of the basal insulin dose allows achieving the target fasting glycemia, but not always the target values of postprandial glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c). Therefore, it seems promising to use fixed combinations of basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Thus, in clinical studies of the effectiveness and safety of this combination, it was shown that this type of therapy contributed to the decrease in HbA1c levels of less than 7% in 74% of patients with type 2 diabetes.

The article presents a clinical case of the successful use of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide (Soliqua SoloStar) in a patient with type 2 diabetes who did not reach the target values of glycemia when using the three-component treatment regimen that included long-acting insulin. Compared with basal insulin, this option insulin therapy provides better control of glycemia without increasing body weight and the risk of hypoglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, lixisenatide, glargine, combined drugs