



Эффективность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индекса массы тела и времени введения препарата в амбулаторной практике: данные post-hoc анализа исследования SOLO

Анциферов М.Б.¹,
Демидов Н.А.²,
Балберова М.А.³,
Сафронова Т.И.⁴,
Мишра О.А.⁵

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы», 142784, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Больница «Кузнечики» Департамента здравоохранения города Москвы», 108824, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 12 Департамента здравоохранения города Москвы», 127276, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 5» Департамента здравоохранения города Москвы, 107045, г. Москва, Российская Федерация

Ретроспективное когортное исследование SOLO было проведено в Москве (Россия) с использованием медицинских данных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), которые начали получать терапию фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (иГларЛикси) в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. В исследовании SOLO оценивали эффективность терапии препаратом иГларЛикси в условиях реальной амбулаторной практики. Настоящая работа – post-hoc анализ данного исследования.

Цель – оценить влияние времени введения препарата и исходного индекса массы тела (ИМТ) на эффективность препарата иГларЛикси у пациентов с СД2 в условиях амбулаторной практики (исследование SOLO).

Материал и методы. В исследование SOLO были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты с СД2, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) до старта иГларЛикси $\geq 7\%$, при наличии доступной ретроспективной медицинской информации за период ≥ 180 дней до старта терапии иГларЛикси и в течение 150–210 дней после начала терапии. Post-hoc анализ проведен в подгруппах пациентов с различным временем применения иГларЛикси (перед завтраком, обедом, ужином) и в подгруппах с разными исходными значениями ИМТ (от 25 до <30 , от 30 до <35 , ≥ 35 кг/м²).

Ключевые слова:
фиксированная комбинация гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида; сахарный диабет 2-го типа; гларгин; ликсисенатид; иГларЛикси

Результаты. Назначение препарата иГларЛикси во всех анализируемых подгруппах пациентов (с разным уровнем ИМТ и разным временем введения препарата) через 6 и 12 мес привело к значимому улучшению показателей гликемического контроля – снижению уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и HbA1c. У пациентов, получавших иГларЛикси до завтрака ($n=244$), уровень HbA1c снизился с $9,2\pm 1,2$ до $7,8\pm 0,9\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,6\%$ через 12 мес. У получавших иГларЛикси перед обедом ($n=52$) уровень HbA1c снизился с $8,9\pm 0,9$ до $7,7\pm 0,7\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,7\%$ через 12 мес. При введении препарата перед ужином ($n=87$) – с $9,0\pm 0,9$ до $7,8\pm 0,7\%$ через 6 и до $7,4\pm 0,6\%$ через 12 мес ($p<0,001$). В группе пациентов с ИМТ 25 и <30 кг/м² ($n=45$) уровень HbA1c через 6 мес снизился с $9,5\pm 1,4$ до $7,7\pm 0,6\%$, через 12 мес – до $7,4\pm 0,6\%$. В группе с ИМТ от 30 до <35 кг/м² ($n=132$) – с $9,0\pm 1,0$ до $7,7\pm 0,7\%$ через 6 мес и до $7,3\pm 0,6\%$ через 12 мес. В группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² ($n=196$) – с $9,1\pm 1,0$ до $7,8\pm 0,8\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,7\%$ через 12 мес ($p<0,001$). Во всех анализируемых группах пациентов отмечено статистически значимое снижение массы тела от исходных значений. Назначение препарата иГларЛикси сопровождалось низким риском любых, в том числе тяжелых, гипогликемий.

Заключение. В реальной амбулаторной практике применения фиксированной комбинации гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с СД2 динамика снижения уровня HbA1c не зависела от времени введения иГларЛикси и исходного ИМТ.

Финансирование. Исследование спонсировалось компанией Sanofi, Париж, Франция. Спонсор принимал участие в разработке протокола. Первый черновой вариант рукописи был подготовлен ООО «Лиганд Ресерч» при поддержке компании Sanofi.

Конфликт интересов. Анциферов М.Б. входил в состав экспертных советов, организованных компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Lifescan, Novartis, MSD, Astellas, Merck, Abbott, AstraZeneca; участвовал в клинических исследованиях компаний Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, MSD, Takeda, Герофарм, Bristol-Mayers Squibb; выступал в качестве председателя мероприятий в рамках конференций, съездов, конгрессов, организованных при участии компаний Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Abbott, Lifescan, Ascensia, Roche, Astellas, Takeda, Mersk, Ipsen, Stada, Promomed; Демидов Н.А. входил в состав экспертных советов, организованных Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca и читал лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca, Герофарм, MSD, Abbot, Medtronic, Элта; Сафронова Т.И. сотрудничала как лектор с компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; Балберова М.А. и Мишра О.А. сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А. Эффективность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индекса массы тела и времени введения препарата в амбулаторной практике: данные post hoc анализа исследования SOLO // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-12-19>

Статья поступила в редакцию 08.06.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Real world effectiveness of fixed ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes depending on body mass index and dose timing: post hoc analysis of the SOLO study

Antsiferov M.B.¹,

Demidov N.A.²,

Balberova M.A.³,

Safronova T.I.⁴,

Mishra O.A.⁵

¹ Endocrinological Dispensary, Department of Health of Moscow, 119034, Moscow, Russian Federation

² City Hospital, 142784, Moscow, Russian Federation

³ Hospital «Kusnechiki», Department of Health of Moscow, 108824, Moscow, Russian Federation

⁴ City Polyclinic No. 12, Department of Health of Moscow, 127276, Moscow, Russian Federation

⁵ City Polyclinic No. 5, Department of Health of Moscow, 107045, Moscow, Russian Federation

The SOLO study is a retrospective cohort study conducted in Moscow, Russia, using medical records of adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who started treatment with a fixed ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide (iGlarLixi) in the period from November 2018 to July 2020. The aim of the SOLO study was to evaluate the effectiveness of iGlarLixi therapy in a real outpatient practice. This article describes results of post hoc analysis of the SOLO study.

Aim. To evaluate the impact of the time of drug administration and baseline body mass index (BMI) on the effectiveness of iGlarLixi, a fixed-ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide, in adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in real clinical practice, the SOLO study.

Material and methods. Available medical records of adults (≥ 18 years) with T2DM and glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 7\%$ for ≥ 180 days before and during 150–210 days after start of treatment with iGlarLixi were eligible. Post hoc analysis of main outcomes (HbA1c and body weight reduction, risk of hypoglycemia) was conducted in subgroups of adults with different iGlarLixi administration time (before breakfast, lunch or dinner) and in subgroups with different baseline BMI ($25 < 30$, $30 < 35$, ≥ 35 kg/m²).

Results. The use of iGlarLixi in all analyzed subgroups of patients (with different baseline BMI and dose timing) led to a significant improvement in glycemic control at 6 and 12 months – a decrease of FPG and HbA1c levels. In the group of patients who used iGlarLixi before breakfast ($n=244$), the HbA1c level decreased from $9.2 \pm 1.2\%$ at baseline to $7.8 \pm 0.9\%$ after 6 months and $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months. In the group of patients with use of iGlarLixi before lunch ($n=52$), the HbA1c level decreased from 8.9 ± 0.9 at baseline to 7.7 ± 0.7 and $7.4 \pm 0.7\%$ after 6 and 12 months, respectively; while using the drug before dinner ($n=87$) – from 9.0 ± 0.9 to $7.8 \pm 0.7\%$ after 6 months and up to $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months ($p < 0.001$). In the group of patients with BMI 25 and < 30 kg/m² ($n=45$), the level of HbA1c decreased from $9.5 \pm 1.4\%$ to $7.7 \pm 0.6\%$ after 6 months, to $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months. In the group with BMI $30 < 35$ kg/m² ($n=132$) from 9.0 ± 1.0 to $7.7 \pm 0.7\%$ after 6 months and to $7.3 \pm 0.6\%$ after 12 months; in patients with BMI ≥ 35 kg/m² ($n=196$) – from 9.1 ± 1.0 to $7.8 \pm 0.8\%$ after 6 months and to $7.4 \pm 0.7\%$ after 12 months ($p < 0.001$). In all groups of patients the weight decreased significantly. Treatment with iGlarLixi was associated with a low risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia.

Conclusion. In real clinical practice, the time of iGlarLixi administration and baseline BMI did not have an impact on HbA1c reduction. Most significant reduction in body weight was observed in patients who administrated iGlarLixi before breakfast, and in patients with higher baseline BMI values.

Funding. Sponsorship for this study was funded by Sanofi, Paris, France. The sponsor was involved in protocol development. The first draft of the manuscript was provided 000 “Ligand Research” was funded by Sanofi.

Conflict of interest. Antziferov M.B. was participating in committees on advisory panels for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Lifescan, Novartis, MSD, Astellas, Merck, Abbot, AstraZeneca, has been an investigator in clinical trials for Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, MSD, Takeda, Gerofarm, Bristol-Mayers Squibb; was the chairman of conferences, congresses, organized with the participation of companies Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Abbot, Lifescan, Ascensia, Roche, Astellas, Takeda, Merck, Ipsen, Stada, Promomed; Demidov N.A. has served on advisory panels for Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca and has acted as a speaker for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca, Gerofarm, MSD, Abbot, Medtronic, Elta; Safronova T.I. has acted as a speaker for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; Mishra O.A. and Balberova M.A. reported no conflict of interest.

For citation: Antziferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A. Real world effectiveness of fixed ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes depending on body mass index and dose timing: post hoc analysis of the SOLO study. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 12–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-12-19> (in Russian)

Received 08.06.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:
fixed ratio
combination
of insulin glargine
100 U/mL and
lixisenatide;
diabetes mellitus
type 2; glargine;
lixisenatide;
iGlarLixi

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования рутинной клинической практики SOLO, согласно результатам которого перевод пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) на фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (иГларЛикси) с терапии пероральными сахароснижающими препаратами в сочетании или без сочетания с базальным инсулином приводил к улучшению показателей гликемии без негативного влияния на массу тела и увеличения риска гипогликемии [1]. В дальнейшем был проведен субанализ в подгруппах пациентов с исходно разным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), а также у пациентов разных возрастных групп (< 65 и ≥ 65 лет), который представил улучшение показателей гликемического контроля без увеличения массы тела и числа гипогликемических событий во всех исследованных подгруппах [2].

Согласно современным рекомендациям, пациентам с СД2, недостаточно контролируемым на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или на терапии этими же препаратами в сочетании с базальным инсулином, может быть

назначена комбинация с фиксированным соотношением агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и базального инсулина (БИ) [3, 4]. В Российской Федерации зарегистрированы для применения фиксированные комбинации инсулина деглудек с лираглутидом (препарат иДегЛири) и инсулина гларгин 100 ЕД/мл с ликсисенатидом (иГларЛикси). Введение двух компонентов в одну инъекцию увеличивает удобство для пациентов, тем самым способствуя повышению приверженности к терапии. Преимуществом фиксированных комбинаций агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и БИ служит удобство терапии за счет введения 1 раз в день, что способствует повышению приверженности к лечению. Препарат иГларЛикси характеризуется хорошей сахароснижающей эффективностью и благоприятным профилем безопасности, что было продемонстрировано в ряде рандомизированных клинических исследований [5–7].

Исследование SOLO было проведено в Москве в 2020–2021 гг. и включало данные пациентов с СД2 из базы электронных медицинских карт. Дизайн SOLO – ретроспективное когортное исследование, в которое были включены только те

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с разным временем введения иГларЛикси*

Показатель	Подгруппы пациентов с разным временем введения иГларЛикси		
	до завтрака (n=244)	до обеда (n=52)	до ужина (n=87)
Возраст, годы*	60,7±8,7	57,1±7,9	59,6±7,0
Женщины, n (%)	160 (65,6)	35 (67,3)	63 (72,4)
ИМТ, кг/м ²	36,3±6,4	36,6±6,9	36,3±5,6
HbA1c, %	9,2±1,2	8,9±0,9	9,0±0,9
ГПН, ммоль/л**	9,8±1,9	8,8±1,5	9,1±1,5
Средняя длительность СД2, годы***	9,6±6,3	9,3±6,4	11,7±6,3
Осложнения СД2, n (%)			
Нефропатия	83 (34,0)	17 (32,7)	27 (31,0)
Невропатия****	168 (68,8)	44 (84,6)	71 (81,6)
Ретинопатия**	69 (28,3)	17 (32,7)	46 (52,3)

Примечание. * – $p=0,009$; ** – $p<0,001$, *** – $p=0,026$; **** – $p=0,006$ (межгрупповые различия; результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано другое). Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

больные, которым назначена терапия препаратом иГларЛикси в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. В дальнейшем эффективность терапии препаратом иГларЛикси оценивалась примерно через 6 и 12 мес.

В представленной работе был проведен апостериорный анализ эффективности и безопасности терапии препаратом иГларЛикси в отдельных подгруппах, включенных в исследование SOLO: пациентов с исходно разными значениями индекса массы тела (ИМТ) (от 25 до <30, от 30 до <35, ≥35 кг/м²), а также с разным временем введения иГларЛикси (перед завтраком, обедом или ужином).

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование SOLO – ретроспективное когортное исследование, проведенное в Москве в условиях реальной амбулаторной практики. В данной работе анализировались медицинские карты и истории болезни пациентов с СД2, которые в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. начали получать препарат иГларЛикси (дизайн исследования SOLO был опубликован ранее). Пациентов включали в исследование при условии наличия медицинских данных за период не менее чем 180 дней до момента назначения препарата (индексное событие). Эффективность препарата оценивали на основании изменения уровня HbA1c и глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) через 6 мес после старта терапии иГларЛикси в отдельных подгруппах пациентов. В число вторичных конечных точек входили динамика уровня HbA1c и ГПН через 12 мес терапии, динамика массы тела через 6 и 12 мес, особенности титрации дозы препарата, частота гипогликемических событий (симптоматических и тяжелых).

В рамках данного апостериорного анализа параметры эффективности и безопасности иГларЛикси оценивали в отдельных подгруппах пациентов.

1. В группах с разным временем применения иГларЛикси (перед завтраком, обедом, ужином).

2. В группах пациентов с исходно разными значениями ИМТ (от 25 до <30, от 30 до <35, ≥35 кг/м²).

Результаты

Анализ в подгруппах пациентов с разным временем введения иГларЛикси

Анализ результатов проводился в трех подгруппах пациентов: с введением препарата иГларЛикси до завтрака (n=244), до обеда (n=52) и до ужина (n=87). Демографические и анамнестические данные пациентов по группам представлены в табл. 1. По полу, ИМТ, уровню HbA1c группы пациентов были сопоставимы. Статистически значимые отличия между группами выявлены по возрасту, уровню ГПН, длительности СД2 и наличию невро- и ретинопатии.

Эффективность терапии препаратом иГларЛикси

Через 6 и 12 мес терапии иГларЛикси значимое снижение HbA1c ($p<0,001$) отмечалось во всех группах пациентов вне зависимости от времени введения препарата.

На рис. 1 представлены изменения средних уровней HbA1c в описанных подгруппах.

Через 6 мес проведения терапии препаратом иГларЛикси снижение HbA1c составило –1,5±1,1% в группе введения препарата перед завтраком, –1,2±0,7% в группе применения перед обедом, и –1,2±0,6% перед ужином. Через 12 мес снижение HbA1c составило –1,8±1,0; –1,6±0,7 и –1,6±0,6% в трех группах соответственно.

Во всех группах с разным временем введения препарата отмечалось значимое снижение среднего уровня ГПН ($p<0,001$) через 6 и 12 мес после старта терапии препаратом иГларЛикси. В частности, среднее снижение ГПН через 12 мес составило –2,7, –2,0 и –2,1 ммоль/л при введении препарата иГларЛикси

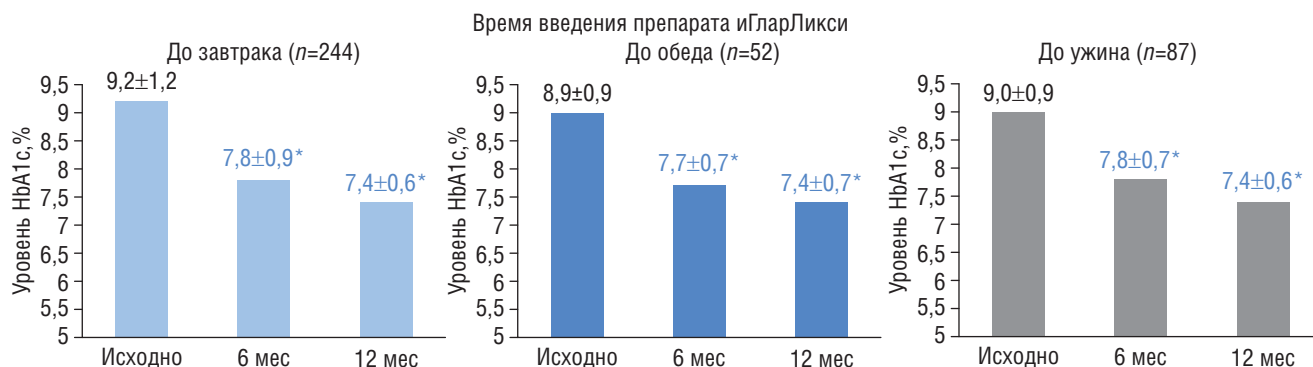


Рис. 1. Динамика HbA1c через 6 и 12 мес в подгруппах с разным временем введения иГларЛикси

* – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; результаты на графике приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали во всех точках ($p > 0,05$).

до завтрака, до обеда и до ужина соответственно ($p < 0,001$ между группами).

Анализ в группах пациентов с разными исходными значениями индекса массы тела

Анализ результатов проводился в группах с разными исходными значениями ИМТ (от 25 до <30 , от 30 до <35 , ≥ 35 кг/м²). Группы были сопоставимы по уровню HbA1c и ГПН. Демографические и анамнестические данные пациентов представлены в табл. 2.

Эффективность терапии препаратом иГларЛикси

При анализе сахароснижающей эффективности иГларЛикси в группах пациентов с исходно разными значениями ИМТ было показано значимое снижение HbA1c ($p < 0,001$) через 6 и 12 мес терапии; на рис. 2 представлены изменения средних уровней HbA1c через 6 и 12 мес.

Терапия препаратом иГларЛикси в течение 12 мес привела к среднему снижению HbA1c в группе пациентов с ИМТ от 25

до <30 кг/м² на 2,1%, в группе с ИМТ от 30 до <35 кг/м² на 1,6% и в группе с ИМТ ≥ 35 кг/м² – на 1,7% ($p = 0,044$). Кроме того, перевод на терапию иГларЛикси в описанных подгруппах сопровождался статистически значимым снижением ГПН ($p < 0,001$) через 6 и 12 мес.

Динамика массы тела

В исследовании S010 отмечалось значимое снижение массы тела при переводе на терапию препаратом иГларЛикси во всех изучаемых группах пациентов (рис. 3 и 4).

Через 12 мес терапии в группе пациентов с введением препарата до завтрака среднее снижение массы тела составило -3,9 кг, в группе пациентов, введших препарат до обеда -2,1 кг, в группе до ужина -1,9 кг. Статистически значимые различия по динамике массы тела выявлены между группами с разным временем введения препарата через 6 и 12 мес ($p = 0,004$, $p < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженное снижение массы тела отмечено у пациентов, получавших препарат иГларЛикси до завтрака.

Таблица 2. Исходные характеристики групп пациентов с разным индексом массы тела

Показатель	Группы пациентов в зависимости от ИМТ		
	от 25 до <30 кг/м ² (n=45)	от 30 до <35 кг/м ² (n=132)	≥ 35 кг/м ² (n=196)
Возраст, годы*	61,1±9,1	61,3±7,9	58,8±8,2
Женщины, n (%)**	25 (55,6)	84 (63,6)	141 (71,9)
ИМТ, кг/м ² ***	28,3±1,3	32,7±1,4	40,8±5,3
HbA1c, %	9,5±1,4	9,0±1,0	9,1±1,0
ГПН, ммоль/л**	10±2,3	9,2±1,8	9,5±1,6
Средняя длительность СД2, годы****	12,2±6,4	9,8±6,6	9,5±6,0
Наличие поздних осложнений СД2, n (%)			
Невропатия*****	30 (66,7)	92 (69,7)	155 (79,1)
Нефропатия*****	20 (44,4)	42 (31,8)	64 (32,6)
Ретинопатия	15 (33,3)	54 (40,9)	61 (31,1)

Примечание. * – $p = 0,043$; ** – $p = 0,023$; *** – $p < 0,001$; **** – $p = 0,009$; ***** – $p = 0,036$; ***** – $p = 0,019$ (межгрупповые различия). Результаты приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение, если не указано другое. В данный анализ не были включены 7 пациентов, у которых отсутствовали данные по ИМТ и массе тела, а также 3 пациента с ИМТ <25 кг/м².

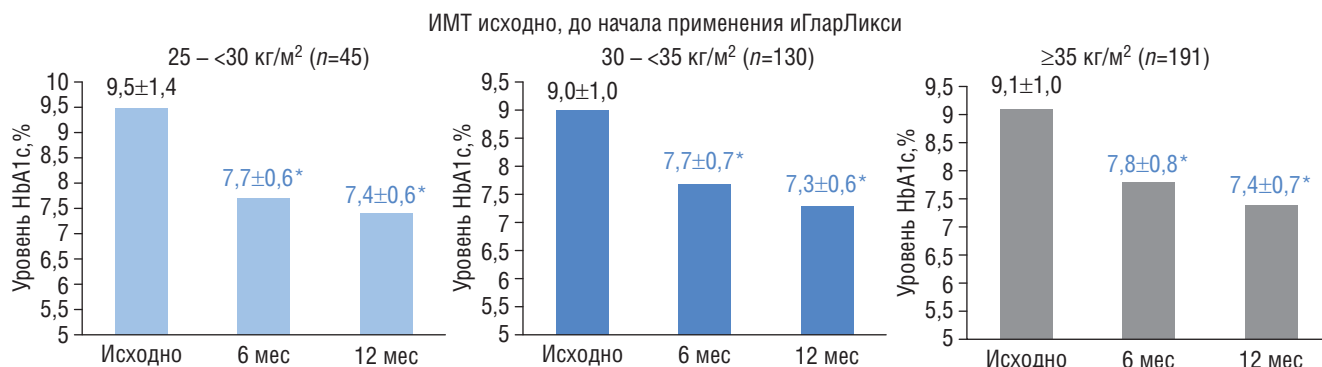


Рис. 2. Динамика HbA1c через 6 и 12 мес в подгруппах пациентов с разными исходными значениями индекса массы тела (ИМТ) * – $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями; результаты приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали во всех точках ($p>0,05$).

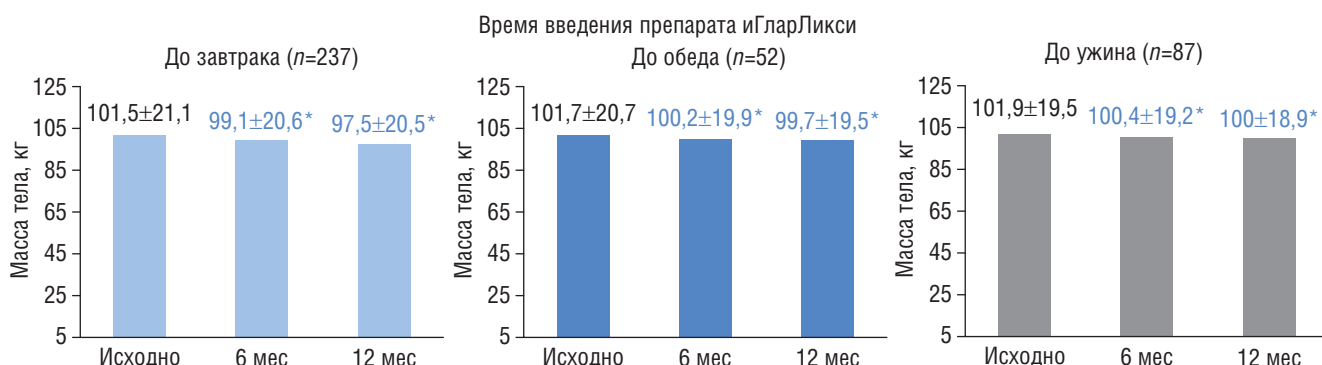


Рис. 3. Среднее изменение массы тела через 6 и 12 мес в группах с разным временем введения препарата иГларЛикси * – $p<0,001$; ** – $p=0,003$ по сравнению с исходными значениями; исходно значимых отличий между группами не было ($p<0,05$).

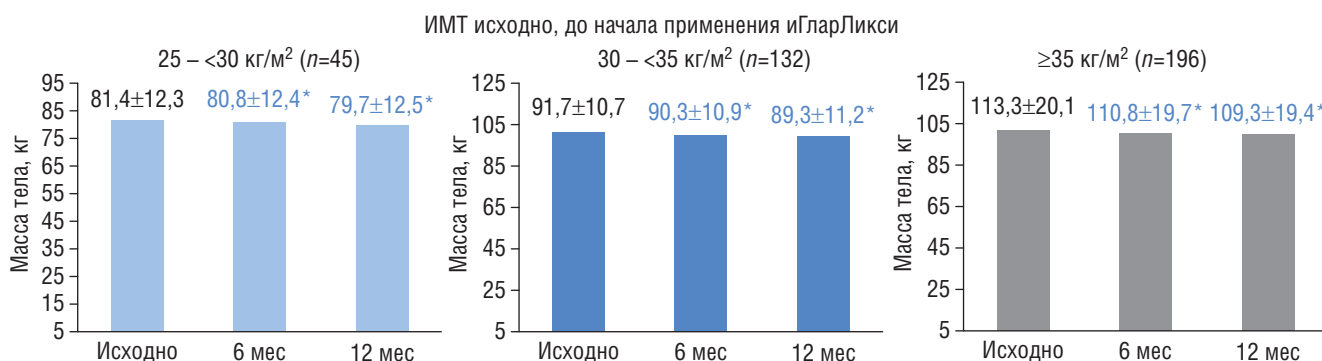


Рис. 4. Среднее изменение массы тела через 6 и 12 мес в группах с исходно разными значениями индекса массы тела (ИМТ) * – $p<0,001$; ** – $p=0,137$; *** – $p=0,016$ по сравнению с исходными значениями.

Через 12 мес терапии в группе пациентов с ИМТ от 25 до <math><30 \text{ кг/м}^2</math> снижение массы тела составило $-1,2 \text{ кг}$, с ИМТ от 30 до <math><35 \text{ кг/м}^2</math> $-2,4 \text{ кг}$ и $\ge 35 \text{ кг/м}^2$ $-4,1 \text{ кг}$ ($p=0,044$). Статистически значимые различия по динамике массы тела выявлены между группами с разным временем введения препарата через 6 и 12 мес ($p=0,015$, $p=0,012$). Таким образом, наиболее выраженное снижение массы тела отмечено у пациентов с исходно большим ИМТ.

Оценка безопасности

Гипогликемия

Частота гипогликемии также анализировалась отдельно в подгруппах пациентов с разным временем введения препарата иГларЛикси и у пациентов с исходно разными значениями ИМТ

(табл. 3). Количество пациентов, сообщавших о подтвержденных симптоматических гипогликемиях на фоне терапии препаратом иГларЛикси во всех описанных подгруппах, не превышало 1,64–2,04%. Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано.

Обсуждение

При оценке эффективности было показано, что назначение препарата иГларЛикси во всех исследуемых группах пациентов (с разным временем введения и исходно разным ИМТ) через 6 и 12 мес было ассоциировано со значимым улучшением показателей гликемического контроля. Вместе с тем в клинической практике время введения иГларЛикси и исходный ИМТ не влияли на снижение HbA1c.

Таблица 3. Количество пациентов с подтвержденными гипогликемиями на протяжении исследования*

Группы пациентов	Пациенты с симптоматическими гипогликемиями (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л)		Пациенты с тяжелыми гипогликемиями	
	до начала терапии	на фоне терапии	до начала терапии	на фоне терапии
Группы с разным временем введения препарата иГларЛикси				
До завтрака	41 (16,8)	4 (1,64) $p < 0,001$	18 (7,38)	0 $p < 0,001$
До обеда	1 (1,92%)	0 (0) $p = 0,317$	0	0
До ужина	2 (2,3)	0 $p = 0,157$	0	0
Группы с исходно разным ИМТ				
От 25 до < 30 кг/м ²	3 (6,67)	0 $p = 0,083$	3 (6,67)	0 $p = 0,083$
От 30 до < 35 кг/м ²	19 (14,39)	0 $p < 0,001$	10 (7,58)	0 $p = 0,002$
≥ 35 кг/м ²	22 (11,22)	4 (2,04) $p < 0,001$	5 (2,55)	0 $p = 0,025$

Примечание. * – данные представлены в виде n (%) – количество и доля пациентов, у кого развился как минимум 1 эпизод гипогликемии.

Также во всех анализируемых подгруппах пациентов терапия препаратом иГларЛикси сопровождалась значимым снижением массы тела через 6 и 12 мес. При этом наиболее выраженное снижение массы тела наблюдалось у участников, которым вводили иГларЛикси перед завтраком, а также у пациентов с более высокими исходными значениями ИМТ.

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности применения иГларЛикси перед любым приемом пищи, в зависимости от предпочтений пациента. При этом у пациентов с более высоким исходным уровнем ИМТ выявлена более выраженная динамика массы тела в абсолютных значениях.

Назначение препарата иГларЛикси сопровождалось низким риском гипогликемий во всех подгруппах. Эпизоды тяжелых гипогликемий при использовании в терапии иГларЛикси зарегистрированы не были.

Ограничения данного субанализа: небольшой размер подгрупп, существенные различия в количестве пациентов

в подгруппах, что снижает статистическую мощность анализа, а также различия изначально между группами по ряду исходных характеристик пациентов (возраст, длительность СД2, ГПН, пол).

Заключение

В реальной амбулаторной практике назначение фиксированной комбинации гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида пациентам с СД2 в группах с разным временем введения препарата и разными исходными уровнями ИМТ приводило к улучшению показателей гликемического контроля без увеличения частоты гипогликемических состояний. Сахароснижающая эффективность иГларЛикси не зависела от времени введения препарата или исходного ИМТ. Наиболее выраженное снижение массы тела было выявлено при введении препарата иГларЛикси перед завтраком, а также у пациентов с более высокими исходными значениями ИМТ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov) – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист эндокринолог ДЗМ, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: antsiferov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

Демидов Николай Александрович (Nikolay A. Demidov)* – кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Городская больница г. Московский ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: nicolay13@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>

* Автор для корреспонденции.

Балберова Мария Александровна (Mariya A. Balberova) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Больница “Кузнечики” ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: maria_balberova@mail.ru

Сафронова Татьяна Ильдаровна (Tatyana I. Safronova) – заведующий отделением эндокринологии, врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская поликлиника № 12 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: tatiainildarovna@mail.ru

Мишра Ольга Александровна (Olga A. Mishra) – врач-эндокринолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ «Городская поликлиника № 5 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: endogr5@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А. и др. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12809>
2. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида для больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста пациентов и исходного HbA1c в исследовании SOLO // Фарматека. 2022. Т. 29, № 11/12. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.41-46>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-е изд. // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1. С. 1–148. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. 2022. Vol. 45, suppl. 1. P. S 4–S 7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
5. Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Electronic resource]. Food and Drug Administration, 2016. URL: <https://www.fda.gov/media/97767/download> (date of access October 2020, 29).
6. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C., Unger J., Bellido D., González-Gálvez G. 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, N 11. P. 1972–1980.
7. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S., Henry R., Shehadeh N., Frias J. 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, N 11. P. 2108–2116.

REFERENCES

1. Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A., Magomedova S.G. Real world effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study SOLO. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2022; 25 (2): 112–9. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12809> (in Russian)
2. Antsiferov M.B., Demidov N.A., Safronova T.I., Mishra O.A. Efficacy and safety of fixed combination insulin glargine 100 u/ml and lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus depending on age and baseline HbA1c in the SOLO study. Farmateca [Pharmateca]. 2022; 29 (11/12): 41–6. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.41-46> (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. (eds). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2021; 24 (S 1): 1–148. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802> (in Russian)
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45 (suppl 1): S 4–7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
5. Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Electronic resource]. Food and Drug Administration, 2016. URL: <https://www.fda.gov/media/97767/download> (date of access October 2020, 29).
6. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C., Unger J., Bellido D., González-Gálvez G., 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; 39 (11): 1972–80.
7. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S., Henry R., Shehadeh N., Frias J., 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; 42 (11): 2108–16.