

ПРЕДИМСТВА НА GLP-1 РЕЦЕПТОРНИТЕ АГОНИСТИ И КОМБИНАЦИЯТА ИМ С БАЗАЛЕН ИНСУЛИН/АНАЛОГ



Въведение

Захарният диабет е нарастващо по честота социалнозначимо хронично и прогресиращо заболяване. Лицата със захарен диабет тип 2 (ЗДт2) имат неколкостранно по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) в сравнение с общата популация, а от друга страна рискът от развитие на ЗДт2 при хората със ССЗ е около два пъти по-голям.

Проучването DISCOVER – тригодишно, проспективно, наблюдателно проучване, проведено на 6 континента и обхващащо 38 състояния, заключи, че тежестта на микроваскуларните и макроаскуларните усложнения (разпространение съответно 18.8% и 12.7%) е значителна при хората със ЗДт2^[1]. Мета-анализ на няколко мащабни проучвания изчислява риска за смърт в резултат на ССЗ при пациенти със ЗДт2 на 2.58 при мъжете и 1.85 при жените в сравнение с останалото население^[2].

Огромното бреме на развиващите се ССЗ при ЗДТ2 го веде до разработването и възможността за прилагане на все по-голям брой антидиабетни средства и терапевтични стратегии за намаляване на

ПОВИШЕНАТА ЧЕСТОТА И ТЕЖКОТО БРЕМЕ НА РАЗВИВАЩИТЕ СЕ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ССЗ) при захарен диабет тип 2 (ЗДт2) доведе до разработването и прилагането на терапевтични стратегии за намаляване на големите сърдечно-съдови (СС) събития.

GLP-1 рецепторните агонисти (GLP-1 RA), наред с хипогликемизиращата си ефективност, добавят възможност за кардиоцентричен подход, насочен към намаляване на СС и бъбречните усложнения и заболявания при рискови пациенти. Натрупващите се през последното десетилетие доказателства за екстрапанкреасно действие на GLP-1 RA, включително върху СС система, и за значими ползи на представителите на този клас антидиабетни средства в рамките на обширни клинични проучвания разшириха спектъра на приложение и промениха мястото им в препоръките за лечение на ЗДт2.

Комбинацията от GLP-1 RA и базален инсулин при пациенти, непостигнали гликемичните цели с двойна/тройна антидиабетна терапия, има доказани благоприятни ефекти и предимства пред алтернативни подходи за интензифициране на терапията – по-малък риск от хипогликемия и по-малко наддаване на тегло, дори намаляване на теглото при не по-ниска ефективност на гликемичния контрол в сравнение с базално-болусен инсулинов режим или режим с инсулинови микстури. Разработени са и комбинации с фиксирано съотношение на GLP-1 RA и базален инсулинов аналог (ликсизенатид/гларжин, лираглутид/деглудек), улесняващи титрирането и подобряващи комплайнса на пациентите.

Обзорът предоставя доказателства за СС ефекти на GLP-1 RA и ползите от комбинираното им приложение с базален инсулин/аналог.

проф. д-р Мария Орбещова,
д-р Димитър Илиев

Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната,
УМБАЛ
„Св. Георги“,
Катедра по
ендокринология, МФ,
МУ-Пловдив

Ключови гуми:
лечение на захарен
диабет тип 2,
GLP-1 рецепторни
агонисти,
базален инсулин,
комбинация
с фиксирано
съотношение на
GLP-1 рецепторен
агонист и базален
инсулинов аналог

големите сърдечно-съдови събития (МАСЕ). След въвеждане на новите терапии, една от които е инкретин-базираната, средствата за лечение на ЗДт2 стават по-ефективни и със значими плейотропни ефекти, което прави целите на управлението на заболяването по-амбициозни.

В лечението на ЗДт2 в последните години навлезе холистичният подход, съобразен с индивидуалните характеристики на пациента, който замени дългогодишния глюкоцентричен такъв.

Вече не е достатъчно само да се понижи HbA1c – идеалната терапия за ЗДт2 следва да може да контролира гликемията при нисък риск от хипогликемия и да доведе до благоприятни ефекти едновременно върху β -клетките, телесното тегло и кардиореналната функция. Глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1) рецепторните агонисти (GLP-1 RA) добавят възможност за допълнителен, кардиоцентричен подход, насочен към намаляване на сърдечно-съдовите (СС) и бъбречните събития при рисковите пациенти.

Според експертите в областта на захарния диабет, именно комбинираната терапия, адресирана към специфични характеристики на таргетни групи пациенти, трябва да бъде предпочитаният подход на първа линия, независимо от нивата на HbA1c. В този аспект комбинацията на GLP-1 RA и базален инсулин/аналог при пациенти, непостигнали гликемичните цели от двойна/тройна антидиабетна терапия, има доказани благоприятни ефекти и предимства пред алтернативните подходи за интензифициране на терапията.

Механизъм на действие и сърдечно-съдови ефекти на

GLP-1 рецепторните агонисти, определящи мястото им в лечението на захарен диабет тип 2

GLP-1 и глюкозозависимият инсулиноотропен пептид (GIP) са инкретинови хормони, които се секретират от чревния тракт по време на хранене и допринасят за глюкозозависимата секреция на инсулин^[3,4]. Безспорно е доказано, че инкретиновият ефект при ЗДт2 е нарушен – нивата на GLP-1 са понижени в комбинация с намален отговор и към двата инкретина. Невъзможността за прилагане на нативния GLP-1 като лечебно средство е свързана с бързото му разграждане от ензима дипептидил пептидаза-4 (DPP-4). Терапевтичните стратегии с GLP-1 са базирани на DPP-4 резистентни GLP-1 RA^[5,6].

GLP-1 RA могат да повлияят върху редица патогенетични механизми в развитието на ЗДт2^[5-7]:

- Повишават инсулиновата секреция по глюкозозависим начин с нисък риск от хипогликемия.
- Инхибират глюкагоновата секреция – основен патогенетичен компонент при ЗДт2.
- Намаляват производството на глюкоза от черния дроб.
- Коригират инкретиновия дефицит с достигане на фармакологични нива на GLP-1.
- Упражняват централен мозъчен ефект с потискане на апетита, което способства за губата на телесно тегло с последваща подобрена периферна чувствителност към инсулин.
- Забавят стомашното изпразване и намаляват приема на храна, като по този начин също допринасят за благоприятния ефект по отношение на теглото.

Доказателство, че GLP-1 аналозите подобряват панкреасната β -клетъчна функция предостава мета-анализ на проучвания с лиразлутид. С двата хомеостазни модела за изследване на β -клетъчната функция – НОМА-В и съотношение проинсулин/инсулин, е установено, че препаратът може да намали прогресиращата загуба на β -клетъчна функция. Сходни резултати дава и прилагането на екзенатид^[8].

Плейотропните ефекти на инкретиновите хормони се определят от свързването им с рецептори в клетките на централната и периферната нервни системи, имунната система, стомашно-чревния тракт, сърцето, белите дробове, бъбреците, мастната и мускулната тъкан и съдовия ендотел^[9].

Нагрупващите се през последното десетилетие доказателства за екстрапанкреасно действие на GLP-1 RA, включително върху сърдечно-съдовата (СС) система и значими ползи в рамките на обширни клинични проучвания с представителите на този клас антидиабетни средства – ELIXA (ликсизенатид)^[10], LEADER (лиразлутид)^[11], SUSTAIN-6 (семаглутид)^[12], EXSCEL (седмичен екзенатид)^[13], HARMONY (албиглутид)^[14] и др., разшириха спектъра на приложение и промениха мястото на GLP-1 RA в алгоритъма на лечение на ЗДт2.

Така, проучването ELIXA – Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide)^[10], е първото, което оценява безопасността и ефективността на GLP-1 RA в лечението на лица със ЗДт2 и висок СС риск. Ликсизенатид, прилаган при 6 068 пациенти с остър коронарен синдром за период от 2.1 г., не про-

меня значимо честотата на големи СС събития или на други сериозни нежелани реакции – първично събитие е отчетено в 13.4% от групата с ликсизенатид и в 13.2% от плацебо групата ($P < 0.001$), което доказва неинфериорност на този представител на GLP-1 RA по отношение на СС безопасност^[10].

Първите данни за значими благоприятни СС ефекти на GLP-1 RA предоставя програмата проучвания LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long Term Evaluation)^[11], обхващаща общо 9340 пациенти със ЗДм2 над 50 год. и ССЗ или хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) или над 60 год. с налични СС рискови фактори. Първичният резултат, включващ време до първо събитие: смърт от ССЗ, нефатални инфаркт или инсулт, е наблюдавано при значително по-малко пациенти ($P = 0.007$), а смъртността от всякаква причина е по-ниска ($P = 0.02$) в групата с лираглутид спрямо плацебо-групата. Лираглутид, в допълнение към значимото намаляване на първичната крайна цел, води до редукция на микроваскуларните усложнения, в частност бъбречните събития, като основен принос има значителната редукция на новопоявила се и персистираща макроалбуминурия^[11].

В проучването REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes), което е с по-дълга продължителност (средно 5.4 г.), седмичният дулаглутид е прилаган при голям дял (68.5%) лица със ЗДм2 без установено ССЗ, но с висок СС риск: ≥ 55 г., с $> 50\%$ коронарна, каротидна или периферна артериална стеноза, левокамерна хипертрофия, изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m²

или албуминурия. Големи нежелани СС събития настъпват при съотношение на риска (HR) от 0.88 (95% CI 0.79, 0.99) в полза на дулаглутид. Понастоящем нивото на доказателственост в подкрепа на използването на GLP-1 RA за първична профилактика е най-силно за дулаглутид^[15].

Настоящи препоръки за приложение на GLP-1 рецепторни агонисти

Въз основа на горните резултати в последващи няколко ревизии от 2018 г. до 2022 г. са актуализирани препоръките на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD)^[16-20], като е прецизирано мястото на GLP-1 RA в лечението на лица със ЗДм2 и ССЗ или висок риск от такова, както следва:

- При високорискови лица със ЗДм2, решение за започване на лечение с GLP-1 RA за намаляване на MACE, хоспитализациите за СН, СС смърт или прогресията на ХБЗ, трябва да се взема независимо от нивото на изходния HbA1c или индивидуалната цел за HbA1c.
- При лицата с установено АСССЗ (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, нестабилна ИБС с ЕКГ изменения, миокардна исхемия или артериална реваскуларизация), при които MACE са основна заплаха, има най-високо ниво на доказателственост за ползите от GLP-1 RA.
- За намаляване риска от MACE, GLP-1 RA влизат също в съображение при лица без установено ССЗ, но с индикатори на повишен СС риск (≥ 55 г., коронарна, каротидна или периферна артериална стеноза $> 50\%$, левокамерна хипертрофия, eGFR < 60 ml/min/1.73 m² или албуминурия).

- При пациенти с водеща СН или ХБЗ и непоносимост или противопоказания за SGLT2 инхибитор или при неадекватна гломерулна филтрация се предпочитат GLP-1 RA с доказани СС ползи.

GLP-1 RA се препоръчват и при пациенти с необходимост от намаляване наддаването или от снижение на телесното тегло, както и при необходимост от намаляване на риска от хипогликемия^[20].

Въз основа на критериите за включване и изключване в клиничните проучвания с GLP-1 RA, до 50% от лицата със ЗДм2 отговарят на условията за терапия с инкретини само въз основа на СС и/или бъбречни рискови фактори.

Комбинирано лечение на GLP-1 RA с базален инсулин/аналог за постигане на оптимален гликемичен контрол

Въпреки напредъка в терапията на ЗДм2, значителна част от засегнатите лица не успяват да достигнат стандартните и индивидуалните цели на гликемичен контрол. Скорошен мета-анализ на глобалния гликемичен контрол, обхващащ 24 проучвания в 20 страни показва, че средният дял на хората със ЗДм2, постигащи своите целеви стойности на HbA1c са 43% както в първичната, така и във вторичната медицинска помощ^[21]. Сходни са данните от International Diabetes Management and Practices Study (IDMPS) – голямо обсервационно, крос-секционно проучване в реалния свят в страни с ниски до средни доходи, съобщаващо, че под 50% от хората със ЗДм2 са достигнали ниво на HbA1c $< 7\%$, като се отчита малка, но сигнификантна тенденция към намаляване постига-

таблица 1

ДОПЪЛВАЩИ СЕ СВОЙСТВА НА БАЗАЛНИЯ ИНСУЛИН И GLP-1 РЕЦЕПТОРНИТЕ АГОНИСТИ (по 25)

	Базален инсулин	GLP-1 рецепторен агонист
Основни ефекти	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Глюкоза на гладно ↓ Глюкоза между храненията 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Постпрандиални глюкозни екскурзии ↓ Глюкоза на гладно*
Механизми	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Хепатална глюкозна продукция ↑ Неглюкозозависим ендогенен инсулин ↓ Секреция на глюкагон ↑ Инсулинова концентрация 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Глюкозозависима инсулинова секреция ↓ Секреция на глюкагон ↓ Хепатална глюкозна продукция ↓ Скорост на изпразване на стомаха ↑ Ситост ↓ Прием на храна
Ефект върху теглото	↑ Телесно тегло	↓ Телесно тегло

* Най-значимият ефект на GLP-1 RA е върху постпрандиалната глюкоза, но глюкозата на гладно също може да намалее, особено с по-дългодействащите GLP-1 RA, напр. лираглутид и седмичен екзенатид

нето на целите за HbA1c за период от 12 години^[22].

Въз основа на тези глобални доказателства и имайки предвид прогресиращия характер на ЗДм2, се очертава ясната нужда от навременно оптимизиране и интензифициране на терапията. Ръководствата на ADA и EASD препоръчват промяна в терапията при лицата със ЗДм2, неадекватно контролирани с орални антихиперглицемични лекарства с добавяне на инжекционна терапия – GLP-1 RA или базален инсулин, като GLP-1 RA се превръща в предпочитаната опция при повечето пациенти^[18-20]. При изразена хиперглицемия (кръвна захар >17 mmol/l или HbA1c ≥10.0-12.0%) инсулин, разбира се, може да се включи още в самото начало, като приложението му е задължително при наличие на катаболни прояви и кетонурия.

Започването на базален инсулин осигурява отлична платформа за лечение, от която може да се продължи с по-нататъшно интензифициране при пациенти, които не постигат целите на гликемичен контрол при комбинацията му с перорални средства. Могат да се използват следните възможности:

- Добавяне на GLP-1 RA като второ инжекционно средство или преминаване към комбинация с фиксирано съотношение (FRC) на двата агента
- Преминане към базален инсулин плюс прандиален инсулин за храненията с най-големи глюкозни екскурзии или към пълн базално-болусен режим.
- Преминане към схема с предварително смесени инсулини (микстури).

Базалните инсулини обикновено се прилагат като единична дневна доза. Те потискат чернодробната глюкозна продукция и ограничават хиперглицемията между храненията и тази през нощта. Базалните инсулинови аналози са за предпочитане пред NPH инсулина, тъй като осигуряват сравнително равна концентрация на серумния инсулин за ≥24 ч.

Доказано е, че дългодействащите базални аналози (гларжин U100 или детемир) намаляват в по-голяма степен риска от симптоматична и нощна хипоглицемия в сравнение с NPH инсулина (неутрален протамин Hagedorn). Най-новите форми на базален инсулин с ултрадълго действие

(гларжин U300, деглугек U100 и U200) имат по-продължително действие и показват по-стабилни фармакокинетични и фармакодинамични характеристики в сравнение с гларжин U100 и детемир. Те имат предимствата за по-нисък риск от хипоглицемия. Деглугек U200 и гларжин U300 са по-концентрирани от техните формулировки U100, което позволява апликация на по-висока доза базален инсулин на единица инжектиран обем^[18,23].

GLP-1 RA и базалната инсулинова терапия представляват обещаваща възможност за успешна комбинация предвид техните различни, но допълващи се механизми на действие. Базалната инсулинова терапия намалява най-вече плазмената глюкоза на гладно, докато GLP-1 RA подобряват гликемичния контрол чрез стимулиране освобождаването на инсулин и потискане секрецията на глюкагон^[24,25]. Освен това, краткодействащите GLP-1 RA осигуряват допълнителна полза чрез по-изразено забавяне изпразването на стомаха, което е важен фактор за намаляване на постпрандиалната глюкоза. GLP-1 RA водят също до намаляване на теглото и могат да спомогнат за предотвратяване награването му,

което обикновено се наблюдава при прилагане на инсулин (Табл. 1)^[24,25].

Един от първите и много обширни анализи на дългосрочната комбинация от екзенатид два пъти дневно (BID) и инсулиново лечение (всякакъв вид инсулин) е проведен от Асоциацията на британските клинични диабетолози (ABCD)^[26]. Резултатите от комбинираното прилагане са сравнени с тези при пациенти, използващи екзенатид без инсулин. От обхванатите 4857 пациенти 1257 са добавили екзенатид към съществуваща инсулинова терапия, 664 са добавили инсулин към съществуваща терапия с екзенатид, а 2936 са използвали екзенатид без инсулин. Пациентите на монотерапия с екзенатид имат 0.94% понижение на HbA1c и намаляване на теглото с 5.5 kg. При пациентите на инсулин с добавен екзенатид също има намаляване на HbA1c и телесното тегло (съответно 0.51% и 5.8 kg), като намалява нуждата от инсулин от 120 U/ден в началото до 78 U/ден в края на 6-месечното проследяване^[26].

В друго голямо проучване *Pawaskar et al.* анализират пациенти от базата данни на електронните медицински записи на General Electric, които са започнали лечение с инсулин гларжин, инсулин детемир или интермедиерен NPH инсулин, в рамките на 6 месеца преди или след започване на екзенатид BID. Приблизително 25% от пациентите са добавили инсулин към екзенатид, а останалата по-голяма част – екзенатид към инсулин. За 12-месечен период на проследяване HbA1c намалява от 8.5 до 8.0%, а телесното тегло – с 4 kg от изходното^[27]. В ретроспективно проучване на база данни от застрахователни искове, *Levin et al.* наблюдават сходно подобрение

на HbA1c за 12-месечен период при пациенти, получаващи GLP-1 RA и инсулин^[28]. Резултатите от редица други ретроспективни прегледи на медицинска база данни са в съответствие с представените големи проучвания^[25].

Прогресивното наддаване на тегло, свързано с инсулиновата терапия, е голямо предизвикателство за пациентите със ЗДт2, особено тези със затлъстяване. Няколко проучвания се фокусират върху употребата на екзенатид BID и инсулин (базален с или без прандиален) при обезни пациенти със ЗДт2. Едно от наблюденията във всички проведени в тази насока проучвания е забележимото намаление на телесното тегло, когато е прилаган GLP-1 RA. Обширните данни от клиничната практика доказват потенциалните ползи за понижаване на HbA1c, телесното тегло и общата дневна доза инсулин, когато GLP-1 RA се добавя към инсулин при неадекватно контролирани пациенти^[25,29,30].

Buse et al.^[31] провеждат първото двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с добавяне на GLP-1 RA (екзенатид BID) към съществуваща базална инсулинова терапия (инсулин гларжин). След 30 седмици лечение групата с екзенатид показва намаляване на HbA1c и теглото (средни промени от изходното ниво -1.7% и -1.8 kg съответно), докато в плацебо групата намаляването на HbA1c е по-малко (-1.0%) и се отчита наддаване на тегло (+0.96 kg)^[31].

Доказателства от мрежов мета-анализ на рандомизирани клинични проучвания (RCT) показват, че комбинирана терапия на базален инсулин и GLP-1 RA (ликсизенатид) може да осигури съпоставим гликемичен контрол, но с ползи по отно-

шение на промяната в теглото и риска от хипогликемия спрямо базално-болусен инсулинов режим и режим с инсулинови микстури^[32], а проучване от реалната клинична практика (RWE) съобщава за по-добро постигане целите за HbA1c с комбинация от GLP-1 RA и базален инсулин спрямо схеми с инсулинови микстури и базален плюс прандиални инсулини^[33].

Друг мета-анализ върху 15 RCT, съпоставящи комбинацията от GLP-1RA и базален инсулин с други антидиабетни средства показва, че тази комбинация води до по-изразено намаляване на HbA1c (с 0.44%) и на телесното тегло (с 3.22 kg) без повишаване на риска от хипогликемия^[34]. Важно е, че в сравнение с базално-болусен инсулин режим, комбинацията от GLP-1RA и базален инсулин показва сходен ефект за понижаване на HbA1c при 33% по-нисък риск от хипогликемия и 5.66 kg по-малко наддаване на телесно тегло^[34]. По подобен начин *Maiorino et al.*^[35] анализират ефектите от комбинирано лечение на базален инсулин и GLP-1RA спрямо други инжекционни схеми в мета-анализ върху 26 RCT, включващи общо 11 425 пациенти. GLP-1RA плюс базален инсулин намалява HbA1c с 0.47% повече в сравнение с други инжекционни стратегии, което има за резултат до 1.65 пъти по-висок дял пациенти, постигнали HbA1c <7.0%. Въпреки че посочената комбинирана терапия не превъзхожда базално-болусния инсулинов режим по отношение намаляването на HbA1c, тя води до 34% по-нисък риск от хипогликемия и 4.7 kg повече намаляване на теглото^[35].

Така, измежду различните опции за интензифициране на терапията, комбинацията от базален инсулин и GLP-1RA има предимствата за по-ни-

сък риск от хипогликемия, особено отчетливо при приложение на дългодействащите базални инсулинови аналози, и по-благоприятен ефект върху промяната в теглото, с не по-ниска ефективност на гликемичния контрол в сравнение с режимите базално-болусен инсулин или инсулинови микстури^[35,36].

Всички натрупани до момента данни предлагат използването на базален инсулин, комбиниран с GLP-1RA като най-добър терапевтичен избор за пациенти, които не са успели да достигнат целевите нива на HbA1c въпреки лечението с GLP-1RA.

Фиксирани комбинации от GLP-1 RA и базален инсулинов аналог

Разработени са комбинирани препарати на GLP-1 RA и базален инсулинов аналог. Досега два различни продукта, съдържащи фиксирано съотношение (FRC) от базален инсулин и GLP-1 RA са одобрени от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA): iGlarLixi – комбинация от инсулин гларжин и ликсизенагид, и IDegLira – комбинация от инсулин деглугек и лираглутид^[37-40].

Едновременната доставка на инсулин и GLP-1RA с веднъж дневно титриране на FRC опростява инжектирането и нагласяването на дозировката в сравнение със свободното титриране, което изисква отделно инжектиране на базален инсулин и на GLP-1RA^[41].

Програмата от RCT LixiLan сравнява безопасността и ефикасността на iGlarLixi с тези на: инсулин гларжин (iGlar) самостоятелно и ликсизенагид (Lixi) самостоятелно при хора със ЗДм2, непостижна добър гли-

кемичен контрол с орални антидиабетни средства (ОАС) (LixiLan-O)^[42]; базален инсулин при хора със ЗДм2, непостижна контрол с базален инсулин и ОАС (LixiLan-L)^[43]; или GLP-1 RA при хора със ЗДм2, непостижна контрол с GLP-1 RA (LixiLan-G)^[44]. Накратко, резултатите от тези проучвания показват, че iGlarLixi осигурява по-голямо намаление на HbA1c и подобрен гликемичен контрол в сравнение с другите режими, със съпоставим риск от хипогликемия и по-благоприятна промяна в теглото в сравнение с iGlar и по-малко нежелани стомашно-чревни реакции в сравнение само с Lixi^[42-45].

Мрежов мета-анализ от 17 клинични проучвания, сравняващи стомашно-чревни събития при приложение на iGlarLixi и само GLP-1 RA, показват, че по време на първите 12 седмици от терапията по-малко участници в групата на лечение с iGlarLixi съобщават за гадене в сравнение с GLP-1 RA, прилагани веднъж или два пъти дневно (exenatide, lixisenatide, liraglutide) – значимо, и с прилаганите веднъж седмично (semaglutide, dulaglutide) – незначимо, като повръщането също е по-рядко срещано при iGlarLixi в сравнение с прилагане само на GLP-1 RA^[46].

Данните от други 8 RCT (n=3538), сравняващи iGlarLixi, инсулинови микстури или базален инсулин в комбинация с прандиален инсулин при пациенти със ЗДм2, неадекватно контролирани с базален инсулин, безспорно са в полза на фиксираната комбинация, като редуцията на HbA1c с iGlarLixi е значимо по-голяма спрямо режими с инсулинови микстури и базален + 1x прандиален инсулин и сходна спрямо режим с базален + 3x прандиален инсулин [vs. микстура: MD -0.50% (95% CrI: -0.93%, -0.06%),

98% вероятност за предимство на iGlarLixi; vs. базален + 1x прандиален: MD -0.68 (95% CrI: -1.18, -0.17), >99% вероятност за предимство на iGlarLixi; vs. базален + 3x прандиален: MD -0.35 (-0.89, 0.13), 94% вероятност за предимство на iGlarLixi]. Телесното тегло е сигнификантно по-ниско с iGlarLixi спрямо микстури [vs. микстура: MD -2.2 (95% CrI: -4.6, -0.1), 98% вероятност за предимство на iGlarLixi]. В сравнение с инсулинови микстури приложението на iGlarLixi, макар и незначимо, е с по-ниска честота на потвърдена хипогликемия: RR 0.87 (95% CrI: 0.64, 1.16), 85% вероятност за предимство и по-ниска честота на симптоматична хипогликемия: RR 0.76 (95% CrI: 0.51, 1.14), 93% вероятност за предимство^[47].

Основните RCT проучвания в програмата DUAL сравняват безопасността и ефикасността на IDegLira спрямо самостоятелното приложение на инсулин деглугек (IDeg) или на лираглутид (Lira) при хора със ЗДм2, непостижна добър гликемичен контрол с орални антидиабетни средства (ОАС) (DUAL I)^[48] спрямо продължителна употреба на IDeg при хора със ЗДм2, непостижна контрол с IDeg и ОАС (DUAL II)^[49] или спрямо продължителна употреба на GLP-1 RA при хора със ЗДм2, непостижна контрол с GLP-1 RA и ОАС (DUAL III)^[50]. Друга група проучвания DUAL (DUAL IV-IX) допълнително анализират използването на IDegLira срещу сравнителни продукти, включително продължително приложение на ОАС, iGlar или базално-болусна инсулинова терапия при различни популации от хора със ЗДм2^[51-56]. В общи линии, резултатите от основните RCT проучвания в програмата DUAL (DUAL I-III) са сравними с тези на програмата LixiLan (LixiLan-O, LixiLan-L и

LixiLan-G), което има за резултат регулаторните одобрения и за двете формулировки.

Накратко, въз основа на всички проучвания от програмата DUAL приложението на IDegLira води до по-голямо намаление на HbA1c и подобрен гликемичен контрол в сравнение с другите терапевтични режими^[48,49]. По-малко стомашно-чревни нежелани реакции са наблюдавани при прилагане на IDegLira, отколкото при Lira, а промените в телесното тегло спрямо изходното значително благоприятстват прилагането на IDegLira в сравнение с базалната инсулинова терапия^[46,47]. Рискът от хипогликемия с IDegLira е по-нисък от този с IDeg^[48] и от този с iGlar (DUAL V)^[52], въпреки че трябва да се отбележи използване на различни критерии за хипогликемия в проучванията DUAL и LixiLan – по-висок праг на кръвната захар в програмата LixiLan (≤ 3.9 mmol/L) спрямо програмата DUAL (< 3.1 mmol/L)^[46-49]. Поради това, директно сравнение честотата на хипогликемия в двете програми не е възможно.

Междувременно GLP-1RA във всяка от двете FRC показват различни времеви действия въпреки един и същ начин на дозирание: ликсизена-тид в iGlarLixi е кратковъдстваш, докато лираглутид в IDegLira е дългодействащ рецепторен агонист. Наскоро е извършен систематичен преглед за сравняване ефектите на кратковъдствашки и дългодействащи GLP-1RA в комбинация с базален инсулин^[57]. Анализът съобщава за превъзходство в намаляване на кръвната захар на гладно, HbA1c и телесното тегло от дългодействащите агенти при по-ниска честота на симптоматична хипогликемия и стомашно-чревни нежелани реак-

ции^[57]. Обратно, при кратковъдствашките агенти забавеното стомашно изпразване е по-трайно^[58,59]. Различните действия на ликсизена-тид и лираглутид могат да повлияят на резултатите от FRC, които трябва да бъдат изяснени в бъдещи изследвания.

В заключение, комбинацията от базален инсулинов аналог и GLP-1 RA във фиксирано съотношение е терапевтична опция, която решава такива важни за клиничната практика и пациента проблеми като гъвкавост на приложението, еднократно инжектиране, безпиков инсулинов профил, намаляване или поддържане на теглото с по-малко хипогликемични епизоди и стомашно-чревни странични ефекти в допълнение към благоприятните кардиоренални ефекти на GLP-1 RA. ■

Книгопис:

- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1).
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, et al. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968.
- Holtz JI. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439.
- Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kjelgaard U, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (Suppl. 1): 89-94.
- Yabe D, Seino Y, Fukushima M, Seino S. β cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians. *Curr Diab Rep* 2015;15(6).
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-756.
- Unger J, Parkin C. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: differentiating the new medications. *Diabetes Ther* 2011; 2(1).
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 909-917.
- Cariou B. Harnessing the incretin system beyond glucose control: potential cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 298-308.
- Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoletti A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCeL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
- Hernandez AF, Green J, Janmohamed S, et al. Abiluglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193):121-130.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42, Supplement 1, S1-S109.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221-228.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S111-S124.
- Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supplement 1): S125-S143.
- Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137: 137-148.
- Acschne P, Gagliardino JJ, Ikova 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 (DMPS). *Diabetologia* 2020; 63(4): 711-721.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American

- Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* 2020; 26(1): 107-139.
- Nauck MA, Meier JJ. Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4): 193-195.
- Balena R, Hensley E, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(6): 485-502.
- Thong KY, Jose B, Sukumar N, et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 703-710.
- Pawaskar M, Li Q, Lee LJ, Reynolds M, Hoogwerf BJ. Clinical effectiveness of concomitant therapy with exenatide BID and basal insulin in patients with type 2 diabetes: a real-world analysis (Abstract P 1350). World Diabetes Congress. Dubai, United Arab Emirates: International Diabetes Federation, 2011.
- Levin P, Wei W, Wang L, et al. Combination therapy with insulin glargine and exenatide: real-world outcomes in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 439-446.
- Nayak UA, Govindan J, Baskar V, et al. Exenatide therapy in insulin-treated type 2 diabetes and obesity. *QJM* 2010; 103: 687-694.
- Phillips S, Gulbranson N, Kabadi U. Marked improvement in glycaemic control with exenatide (Byetta®) on addition to metformin, sulfonylurea and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus. (Abstract 2309-P0). *Diabetes* 2011; 60: 4614.
- Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 2011; 154: 103-112.
- Men P, Ou S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: systematic review, network meta-analysis and cost effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(1): 107-115.
- Thomsen RW, Baggesen LM, Sogaard M, et al. Effectiveness of intensification therapies in Danes with Type 2 diabetes who use basal insulin: a population-based study. *Diabet Med* 2017; 34(2): 213-222.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Basal Insulin Combination Treatment for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet* 2014; 384(9961): 2228-2234.
- Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2017; 40(4): 614-624.
- Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Ciletti S, Reamey M, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist or Bolus Insulin With Optimized Basal Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2763-2773.
- Administration UfAd. Drug Approval Package: Soliqua 100/33 (Insulin Glargine and Lixisenatide) (2016). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208673Orig1s000Approv.pdf.
- Agency EM. Soliqua: Equip – Product Information (2017). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliqua-epar-product-information_en.pdf.
- Administration UfAd. Xultophy 100/3.6 (Insulin Degludec and Liraglutide) Injection (2016). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208583Orig1s000Approv.pdf.
- Agency EM. Xultophy/Epar – Product Information (2014). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophyepar-product-information_en.pdf.
- Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing Fixed-Ratio Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Adv Ther* 2019; 36(2): 265-277.
- 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-0 randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2026-2035.
- Aroda VR, 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; 39 (11): 1972-1980.
- 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 Ther* 2019; 42(11): 2108-2116.
- Skolnik N, Del Prato S, Blonde L, Galstyan G, Rosenstock J. Translating iGlarLixi evidence for the management of frequent clinical scenarios in type 2 diabetes. *Adv Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01614-5>.
- Rayner CK, Wu T, Aroda VR, et al. Gastrointestinal adverse events with insulin glargine/lixisenatide 2:1 fixed-ratio combination versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 (1): 136-146.
- Horne P, Blonde L, Kaila S, et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed combination (iGlarLixi) compared to pramlintide or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(11): 2179-2188.
- Gough SC, Bode B, Woo V, et al. 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, randomized, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 885-893.
- Buse JB, Vilshel T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (ideglira). *Diabetes Care* 2014; 37(11): 2926-2933.
- Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. 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;8(1): 101-114.
- Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. 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; 34(2):189-196.
- Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the dual ii randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(9): 898-907.
- Harris SB, Kocis C, Prager R, et al. Safety and efficacy of DegLira 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; 19(6): 858-865.
- Billings LK, Doshi A, Gouel D, et al. Efficacy and safety of ideglira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the dual iii randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1009-1016.
- Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Gren R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 7(8): 596-605.
- Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(6): 1399-1408.
- Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2020; 43 (9): 2303-2312.
- Umapathyathyalam MM, Lee MY, Jones KL, et al. Comparative Effects of Prolonged and Intermittent Stimulation of the Glucagon-Like Peptide 1 Receptor on Gastric Emptying and Glycemia. *Diabetes* 2014; 63(2): 785-790.
- Kuwata H, Yabe D, Muratori K, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Secretions of Insulin and Glucagon and Gastric Emptying in Japanese Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective, Observational Study. *J Diabetes Investig* 2021; 12 (12): 2162-2171.