

**Thách thức trong kiểm soát đường huyết  
ở bệnh nhân ĐTĐ cao tuổi  
và giải pháp mới từ phối hợp tỷ lệ cố định iGlarLixi**

**TS.BS NGUYỄN NGỌC TÂM**  
**KHOA NỘI TIẾT – CXK BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG**  
Đà Nẵng, ngày 15/4/2023

MAT-VN-2300491-1.0-04/23  
eHATS No : VN23000993

**Nội dung**

- 1. Thách thức trong kiểm soát đường huyết hiệu quả và an toàn**
- 2. Khuyến cáo về điều trị ĐTĐ trên BN cao tuổi**
- 3. Phối hợp insulin nền và GLP-1 RA có ưu điểm gì?**
- 4. Bằng chứng của liệu pháp tiêm phối hợp insulin nền và GLP-1 RA trên BN cao tuổi**

## **TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG**

- BN nữ 68t, ĐTĐ được CĐ 12 năm, THA 2 năm, RLLM đang điều trị. Đợt này Bn đi khám sau 6 tháng, mệt mỏi, tự thử ĐMMM tại nhà tăng cao. Kèm theo có những cơn mệt thiu, vã mồ hôi đêm hoặc 17h chiều, tự uống sữa (không thử ĐM). BN sống cùng chồng, gia đình con, độc lập trong các sinh hoạt hàng ngày.
- Tim đều 87ck/p, HA đều 2 tay 125/70 mmHg
- CC: 1m58, nặng: 63kg (BMI 25,2)

## **Cận lâm sàng**

<b>Glucose đói: 13,8 mmol/l</b>	Creatinin máu: 58 $\mu$ mol/L
<b>HbA1c: 10,4%</b>	Ure máu: 5,7 mmol/l
Chol TP: 5,9	HC niệu (-), BC niệu (-), MAU: 73
TG: 1,7	Điện tâm đồ: nhịp xoang, 70l/p
HDL: 1,1	Siêu âm ĐM cảnh: BT
LDL: 3,2	Soi đáy mắt: BT
GOT: 39	
GPT: 42	

## **Điều trị hiện tại**

- Gliclazid 90mg/ngày
- Metformin 1000 mg /ngày
- Sitagliptin 50/1000mg /ngày
- Empagliflozin 25mg x 1v/ngày
- Rosuvatatin 5mg x 1v/ ngày
- Peridorpil/ amlordipin 5/5mg/ngày

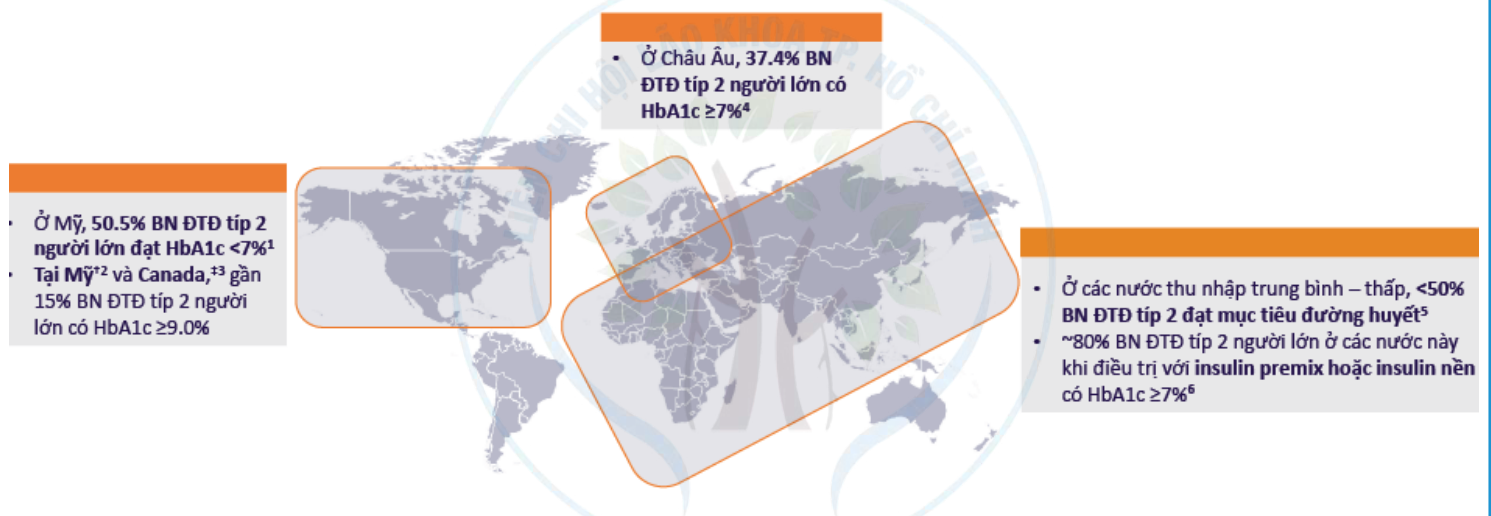
## **Chẩn đoán**

**ĐTĐ2 chưa được kiểm soát, THA, RLLM, béo phì**

## Mục tiêu HbA1c trên bệnh nhân này là gì?

- A. HbA1c  $\leq$  6.5%
- B. HbA1c  $\leq$  7%
- C. HbA1c  $\leq$  7.5%
- D. HbA1c  $\leq$  8 %

## Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị, tỷ lệ lớn BN ĐTĐ típ 2 vẫn chưa đạt mục tiêu đường huyết



<sup>†</sup>According to the US CDC of Individuals  $\geq$  18 years in the US (2013–2016). <sup>‡</sup>Data from 10,590 people with T2D from the Canadian LMC Diabetes Registry. CDC, Centers for Disease Control and Prevention; LMIC, low- and middle-income countries; T2D, Type 2 diabetes; US, United States.

1. Fang M, et al. N Engl J Med 2021;384:2219–28; 2. CDC. The National Diabetes Statistics Report 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (Last accessed April 2022); 3. Aronson R, et al. J Diabetes 2016;8:76–85; 4. Pablos-Velasco P, et al. Clin Endocrinol 2014;80:47–56; 5. v. 6. Ramachandran A, et al. Poster presented at EASD 2019 #873.

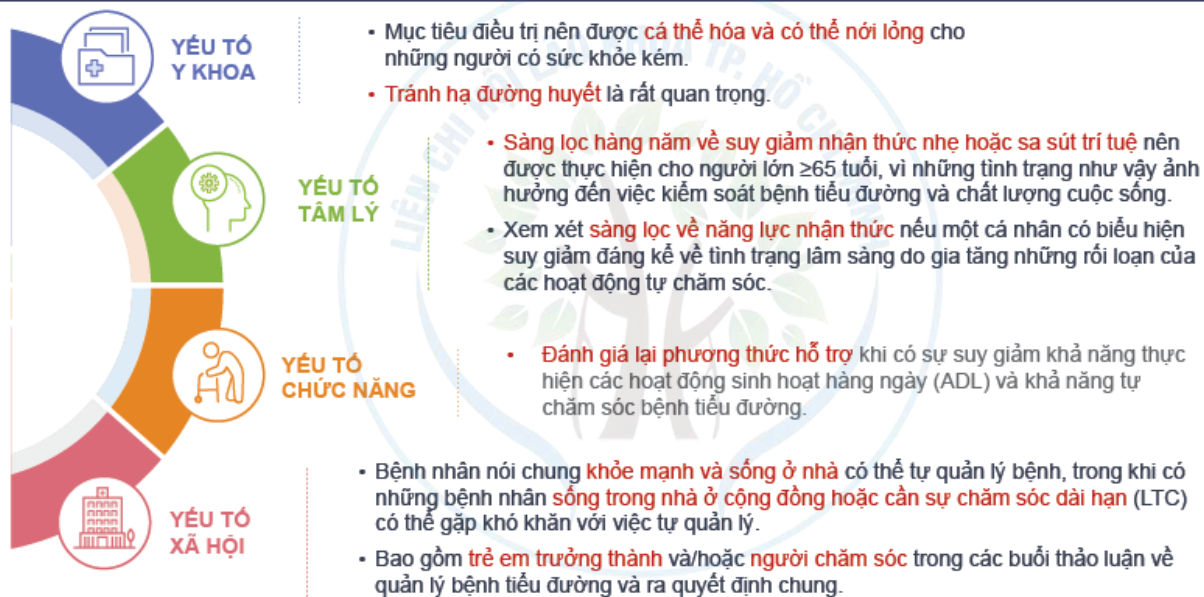
# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

## Kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân lớn tuổi đối mặt với nhiều thách thức<sup>1-7</sup>



\*From a population-based sample of 75-, 80-, and 85-year-old individuals (N=650). Adjusted RR for 5-year cognitive decline: 2.18 (95% CI: 1.02-4.42). Score adjusted for age and baseline Mini-Mental Status Examination score.<sup>6</sup> CI, confidence interval; RR, risk ratio  
 1. Lee PG and Halter JB. Diabetes Care. 2017;40:444-52; 2. Chang AM, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3303-9; 3. Du Y-F, et al. Clinical Interventions in Aging. 2014;9:1963-80; 4. Freeman J. Postgrad Med. 2019;131:241-50; 5. Chang AM and Halter JB. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284:E7-E12; 6. Tilvis RS, et al. J Gerontol. 2004;59A:268-74; 7. Tomlin A & Sinclair A. Psych Res Behav Manag. 2016;9:7-20; 8. Abdelhafiz AH, et al. Aging and Dis. 2015;6:156-67.

## ADA 2023: Cần cá thể hóa mục tiêu đường huyết và chiến lược điều trị cho người cao tuổi mắc ĐTĐ T2



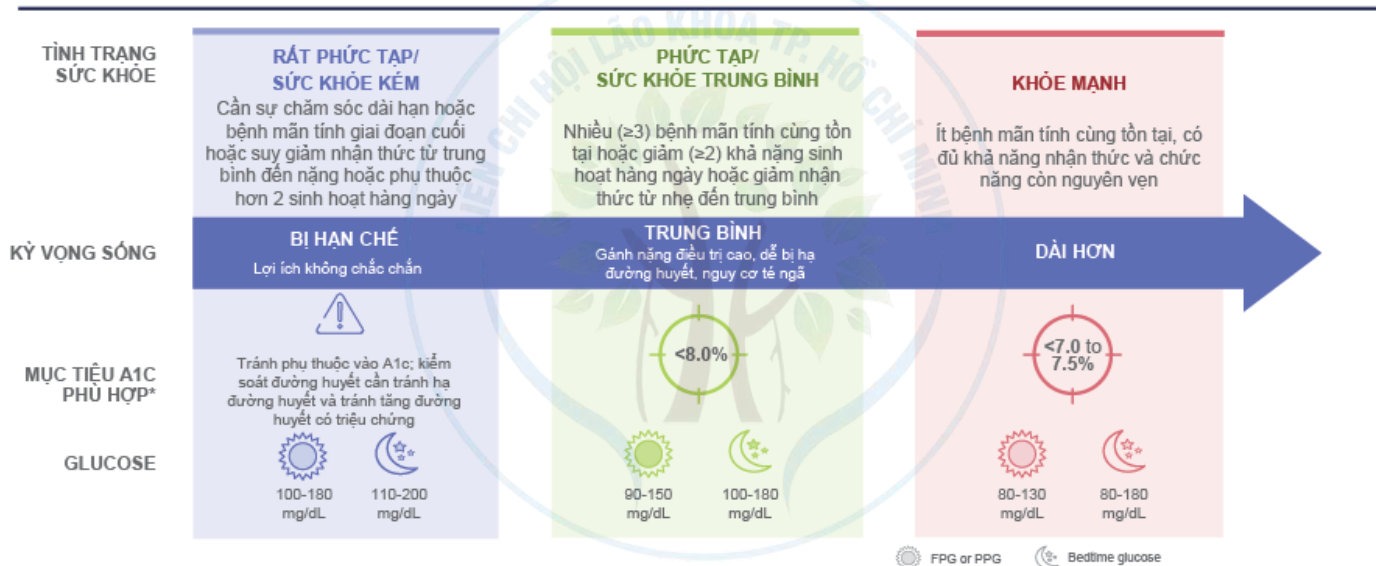
ADL: activities of daily living; LTC: long-term care; QoL: quality of life; T2D: type 2 diabetes.

American Diabetes Association. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S216-S229.



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

## ADA 2023: Cân nhắc các mục tiêu đường huyết ở người lớn tuổi mắc ĐTĐ



The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient's health status and preferences may change over time. \*A lower A1c goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden. ADL: activities of daily living; FPG: fasting plasma glucose; LTC: long-term care; PPG: preprandial glucose.

American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-S229.

## Mục tiêu điều trị đái tháo đường ở người cao tuổi



Tình trạng sức khỏe	Cơ sở để chọn lựa	HbA1c (%)	Glucose huyết lúc đói hoặc trước ăn (mg/dL)	Glucose lúc đi ngủ (mg/dL)	Huyết áp mmHg
Mạnh khỏe	Còn sống lâu	<7,5%	90-130	90-150	<140/90
Nhiều bệnh, sức khỏe trung bình	Kỳ vọng sống trung bình	<8,0%	90-150	100-180	<140/90
Nhiều bệnh phức tạp hoặc bệnh nguy kịch/ sức khỏe kém	Không còn sống lâu	<8,5%	100-180	110-200	<150/90

**Mục tiêu HbA1c trên bệnh nhân này là gì?**

- A. HbA1c  $\leq$  6.5%
- B. HbA1c  $\leq$  7%
- C. HbA1c  $\leq$  7.5%
- D. HbA1c  $\leq$  8 %

**Lựa chọn điều trị ĐTĐ tiếp theo?**

- A. Insulin + giữ nguyên thuốc điều trị hiện tại
- B. Insulin + tăng liều sitagliptin + tăng liều gliclazide
- C. Insulin + tăng liều sitagliptin + dừng gliclazide
- D. Insulin + GLP1 + dừng sitagliptin + dừng gliclazide

## Lựa chọn thuốc điều trị cụ thể



+ Với các BN không có BTMDXV hoặc không có yếu tố nguy cơ BTMDVX: sau khi khởi trị metformin mà không đạt mục tiêu đường huyết thì cân nhắc lựa chọn các nhóm khác theo phác đồ:

- Nếu chi phí điều trị là vấn đề chính: ưu tiên chọn SU, TZD
- Nếu người bệnh có nguy cơ cao hạ glucose máu: ưu tiên chọn DPP-4i, SGLT-2i, GLP-1, TZD
- Nếu người bệnh cần giảm cân: ưu tiên chọn SGLT-2i, GLP-1 RA

+ Sử dụng sớm insulin nên cân nhắc nếu có bằng chứng của dị hóa (giảm cân), triệu chứng tăng đường huyết, hoặc nếu mức A1C  $\geq 9\%$  hoặc mức glucose huyết rất cao  $\geq 300$  mg/dL (16.7 mmol/L).

+ Ở BN ĐTĐ típ 2 không đạt được HbA1c mục tiêu với thuốc hạ đường huyết uống thì thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 được ưu tiên hơn là insulin nhờ vào khả năng kiểm soát đường huyết tốt, cải thiện chức năng tế bào beta, hiệu quả giảm cân tốt, lợi ích trên tim mạch và tỉ lệ mắc biến chứng hạ đường huyết thấp của GLP-1 RA khi đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống đã được chứng minh.

BTMDXV: bệnh tim mạch do xơ vữa

15

OLDER ADULTS



## ADA 2023: Nguyên tắc dùng thuốc cho BN ĐTĐ típ 2 cao tuổi

- 13.15 Ở người CAO TUỔI có nguy cơ cao hạ ĐH, cần cân nhắc sử dụng thuốc ít nguy cơ hạ ĐH. B
- 13.16 Tránh điều trị quá mức (overtreatment) ở người CAO TUỔI. B
- 13.17 Nên giảm tăng cường các mục tiêu điều trị để giảm nguy cơ hạ đường huyết, nếu việc giảm tăng cường này vẫn có thể giúp BN đạt được khoảng mục tiêu A1C cá thể hóa. B
- 13.18 Nên đơn giản hóa các kế hoạch điều trị phức tạp (đặc biệt là insulin) để giảm nguy cơ hạ đường huyết và tránh sử dụng nhiều thuốc cũng như giảm gánh nặng bệnh tật, nếu việc đơn giản hóa này vẫn có thể giúp BN đạt được khoảng mục tiêu A1C cá thể hóa. B
- 13.19 Cần xem xét chi phí chăm sóc và chi trả bảo hiểm khi xây dựng kế hoạch điều trị nhằm tránh việc giảm tuân thủ điều trị do chi phí. B

American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-S229.



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

## Đơn giản hóa điều trị vs giảm tăng cường ở người lớn tuổi



**Đơn giản hóa...** các phác đồ phức tạp (đặc biệt là insulin)

- Giảm nguy cơ hạ đường huyết và dùng nhiều thuốc
- Giảm gánh nặng bệnh tật nếu có khả năng đạt khoảng mục tiêu A1c cá thể hóa

VS



**Giảm tăng cường...** các mục tiêu điều trị

- Được khuyến cáo để giảm nguy cơ hạ đường huyết nếu có khả năng đạt khoảng mục tiêu A1c cá thể hóa

### Khi nào cần đơn giản hóa?

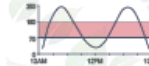


#### Khỏe mạnh

Ít bệnh mãn tính cùng tồn tại, tình trạng nhận thức và chức năng còn nguyên vẹn



Hạ đường huyết nặng/tái phát\*



ĐH giao động nhiều



Suy giảm nhận thức hoặc chức năng



#### Phức tạp/sức khỏe trung bình

Nhiều bệnh mãn tính cùng tồn tại / giảm khả năng sinh hoạt/ suy giảm nhận thức từ nhẹ đến trung bình



Hạ đường huyết nặng/tái phát\*



Phác đồ quá phức tạp



Thay đổi hoàn cảnh xã hội (mất người chăm sóc, thay đổi hoàn cảnh sống hoặc khó khăn về tài chính)



#### Người bệnh ở nhà cộng đồng

Được chăm sóc tại một cơ sở điều dưỡng lành nghề để phục hồi chức năng ngắn hạn



Quay trở lại chế độ dùng thuốc trước khi nhập viện sau khi nhập viện, trong quá trình phục hồi chức năng



#### Rất phức tạp/sức khỏe kém

Cần sự chăm sóc dài hạn hoặc bệnh mãn tính giai đoạn cuối hoặc suy giảm nhận thức từ trung bình đến nặng hoặc sinh hoạt hàng ngày phụ thuộc người khác



Để giảm số mũi tiêm hàng ngày và số lần lấy máu BGM ngón tay



Chế độ ăn uống không nhất quán



#### Cuối đời



Đau hoặc khó chịu do điều trị



Người chăm sóc căng thẳng quá mức do điều trị phức tạp

\*In patients on insulin therapy (regardless of A1c). Treatment regimen simplification refers to changing strategy to decrease the complexity of a medication regimen (eg, fewer administration times, fewer blood glucose checks) and decreasing the need for calculations (such as sliding-scale insulin calculations or insulin-carbohydrate ratio calculations). Deintensification/deprescribing refers to decreasing the dose or frequency of administration of a treatment or discontinuing a treatment altogether. ADL: activities of daily living; BGM: blood glucose monitoring; LTC: long-term care.

American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-S229.

## Đơn giản hóa điều trị vs giảm tăng cường ở người lớn tuổi (tt)



**Đơn giản hóa...** các phác đồ phức tạp (đặc biệt là insulin)

- Giảm nguy cơ hạ đường huyết và dùng nhiều thuốc
- Giảm gánh nặng bệnh tật nếu có khả năng đạt khoảng mục tiêu A1c cá thể hóa

VS



**Giảm tăng cường...** các mục tiêu điều trị

- Được khuyến cáo để giảm nguy cơ hạ đường huyết nếu có khả năng đạt khoảng mục tiêu A1c cá thể hóa

### Khi nào cần đơn giản hóa?

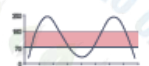


#### Khỏe mạnh

Ít bệnh mãn tính cùng tồn tại, tình trạng nhận thức và chức năng còn nguyên vẹn



Hạ đường huyết nặng/tái phát\*



ĐH giao động nhiều



Nhiều loại thuốc



#### Phức tạp/sức khỏe trung bình

Nhiều bệnh mãn tính cùng tồn tại / giảm khả năng sinh hoạt/ suy giảm nhận thức từ nhẹ đến trung bình



Hạ đường huyết nặng/tái phát\*



ĐH giao động nhiều



Nhiều loại thuốc



#### Người bệnh ở nhà cộng đồng

Được chăm sóc tại một cơ sở điều dưỡng lành nghề để phục hồi chức năng ngắn hạn



Nhập viện do gây sụt cân, chán ăn, suy giảm nhận thức trong thời gian ngắn và/hoặc mất chức năng thể chất



#### Rất phức tạp/sức khỏe kém

Cần sự chăm sóc dài hạn hoặc bệnh mãn tính giai đoạn cuối hoặc suy giảm nhận thức từ trung bình đến nặng hoặc sinh hoạt hàng ngày phụ thuộc người khác



Nghuỵ cơ hạ đường huyết\* và rối loạn chức năng nhận thức, trầm cảm, chán ăn hoặc chế độ ăn uống không nhất quán



Dùng thuốc mà không có lợi ích rõ ràng



#### Cuối đời



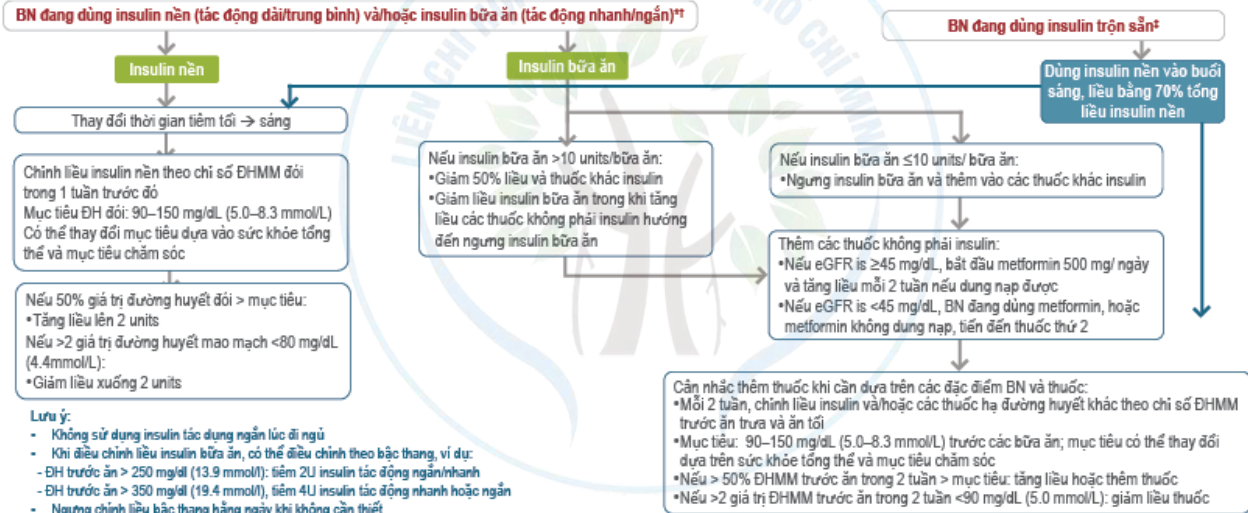
Dùng thuốc mà không có lợi ích rõ ràng

\*In patients on insulin therapy (regardless of A1c). Treatment regimen simplification refers to changing strategy to decrease the complexity of a medication regimen (eg, fewer administration times, fewer blood glucose checks) and decreasing the need for calculations (such as sliding-scale insulin calculations or insulin-carbohydrate ratio calculations). Deintensification/deprescribing refers to decreasing the dose or frequency of administration of a treatment or discontinuing a treatment altogether. ADL: activities of daily living; BGM: blood glucose monitoring; LTC: long-term care.

American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-S229.

## Đơn giản hóa các phác đồ insulin phức tạp

Đơn giản hóa phác đồ insulin để phù hợp với khả năng tự quản lý của một cá nhân và hỗ trợ y tế - xã hội sẵn có đã được chứng minh giúp làm giảm hạ đường huyết và căng thẳng do bệnh tật mà không làm xấu đi kết quả đường huyết

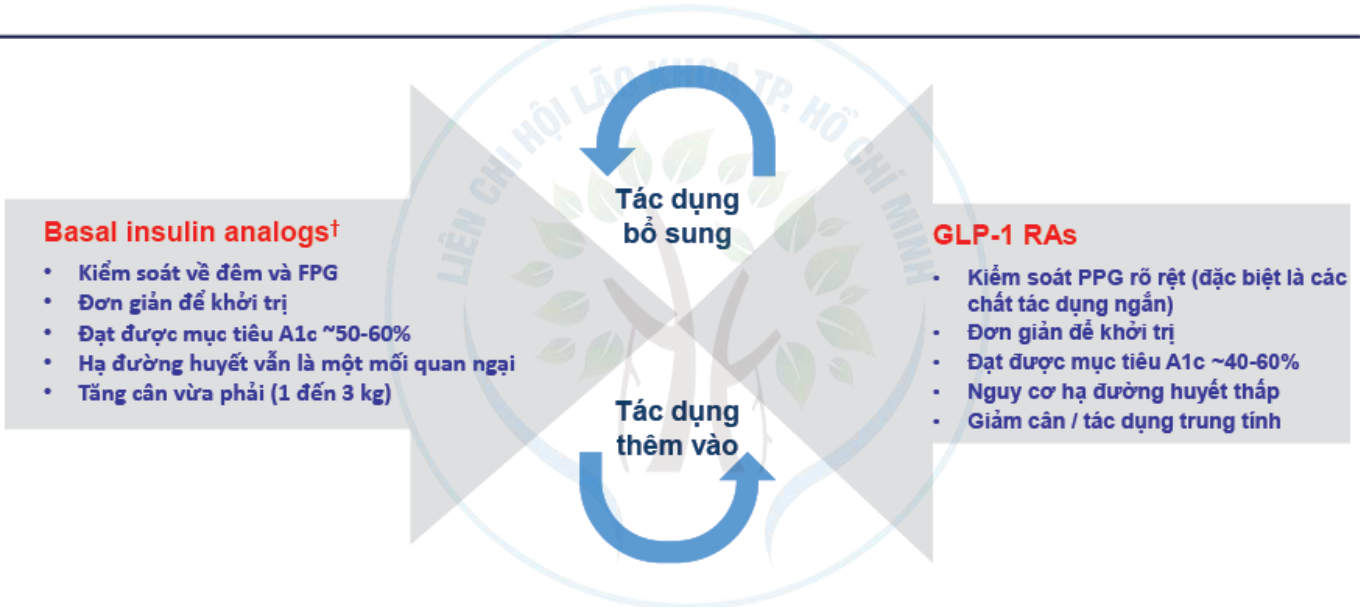


American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-S229.  
\*Basal insulins: glargine U-100 and U-300, detemir, degludec, and human NPH. †Prandial insulins: short-acting (regular human insulin) or rapid-acting (lispro, aspart, and glulisine). \*Premixed insulins: 70/30, 75/25, and 50/50 products. eGFR: estimated glomerular filtration rate; NPH: neutral protamine Hagedorn.

## Lựa chọn điều trị ĐTĐ tiếp theo?

- Insulin + giữ nguyên thuốc điều trị hiện tại
- Insulin + tăng liều sitagliptin + tăng liều gliclazide
- Insulin + tăng liều sitagliptin + dừng gliclazide
- Insulin + GLP1 + dừng sitagliptin + dừng gliclazide

## Những ưu điểm của phối hợp Insulin nền + GLP-1 RA



†Note: NPH insulin is an alternative for use in combination with a GLP-1RA but has not been studied

Little S, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(suppl 1):S53-S64.  
Cohen ND, et al. *Med J Aust.* 2013;199(4):248-249.  
Carris NW, et al. *Drugs.* 2014;74(18):2141-2152.

## ADA/EASD 2022 & ADA 2023: Điều trị ĐTD T2 bằng thuốc – Vị trí của FRCs

Lối sống lành mạnh: Hướng dẫn và hỗ trợ bệnh nhân tự quản lý ĐTD (DSMES):  
Các yếu tố kinh tế xã hội quyết định sức khỏe (SDOH)



**Thuốc tiêm phối hợp (GLP-1 RA/insulin) có hiệu quả rất cao trong kiểm soát đường huyết**

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; DPP4-i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; FRC, fixed-ratio combination; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; TZD, thiazolidinediones.  
Davies M, et al. *Diabetes Care* 2022. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>; Pharmacologic Approaches to Glycemic Management: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S140-S157



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

## ADA 2023 khuyến cáo về liệu pháp tiêm tăng cường

Sử dụng những nguyên tắc trong hình 9.3, bao gồm tăng cường can thiệp hành vi (kiểm soát cân nặng và hoạt động thể lực) và hỗ trợ DSMES để bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị



Nếu cần liệu pháp tiêm để giảm HbA1c<sup>1</sup>

Cần nhắc GLP-1 RA hoặc GIP&GLP-1 RA trước insulin đối với hầu hết bệnh nhân<sup>2</sup>  
**KHỞI TR:** Liệu khởi trị thích hợp có thể khác nhau giữa các thuốc trong cùng nhóm  
**CHÍNH LIỆU:** Chính liều đến liều duy trì có thể khác nhau giữa các thuốc cùng nhóm

nếu HbA1c cao hơn mục tiêu

Thêm insulin nền<sup>3</sup>  
Lựa chọn insulin nền dựa trên cả thể hóa điều trị, bao gồm cả vấn đề chi phí  
Tham khảo thông tin giá các loại insulin trong Bảng 9.4. Cần nhắc sử dụng glucagon trong trường hợp hạ đường huyết cấp cứu

Thêm insulin nền analog hoặc NPH trước khi đi ngủ<sup>4</sup>  
**KHỞI TR:** 10 U/ngày HOẶC 0.1-0.2 U/kg/ngày  
**CHÍNH LIỆU:**  
- Xác định FPG mục tiêu (xem chương 6: mục tiêu đường huyết)  
- Chọn lựa phương thức chính liều để có bằng chứng. Ví dụ: 2 đơn vị mỗi 3 ngày để đạt mục tiêu FPG mà không gây hạ đường huyết.  
- Cần xác định nguyên nhân nếu xuất hiện HDH, giảm liều 10 – 20% nếu không rõ lý do

Đánh giá đủ liều insulin nền  
Cần nhắc dấu hiệu để đánh giá tình trạng quá liều nền và cần thêm điều trị bổ sung (ví dụ, liều nền >0.5 U/kg/ngày; tăng chênh lệch đường huyết tối – sáng và/hoặc trước ăn – sau ăn, HDH (nhận thức hoặc không nhận thức được), dao động đường huyết cao

- Nếu BN chưa đạt mục tiêu HbA1c và chưa sử dụng GLP-1 RA hoặc GIP & GLP-1 RA, **cần nhắc sử dụng những thuốc này phối hợp với insulin ở dạng tự do hoặc liều cố định (FRC)**  
- Nếu A1C vẫn cao hơn mục tiêu:

Nếu BN đã sử dụng GLP-1 RA hoặc GIP & GLP-1 RA hoặc những thuốc này không phù hợp hoặc insulin được ưu tiên hơn

1. Cần nhắc sử dụng insulin như thuốc tiêm đầu tiên nếu có bằng chứng về dị hóa tăng điển hình, có các triệu chứng tăng đường huyết khi nồng độ A1c (>10% [86 mmol/mol]) hoặc mức đường huyết rất cao (≥300 mg/dL [16.7 mmol/L]), hoặc có khả năng mắc ĐTĐ tip 1.
2. Khi lựa chọn GLP-1 RA, cần cân nhắc ưu tiên của bệnh nhân, khả năng giảm A1c, tác dụng giảm cân hoặc tần suất tiêm. Nếu có CVD, cần nhắc GLP-1 RA có lợi ích CVD đã được chứng minh. GLP-1 RA uống hoặc tiêm là phù hợp.
3. Đối với BN đang sử dụng phối hợp GLP-1 RA và insulin nền, cần nhắc sử dụng thuốc phối hợp tỉ lệ cố định (iDegLira or iGlarLixi).
4. Cần nhắc chuyển từ NPH buổi tối sang insulin nền analog nếu bệnh nhân xuất hiện hạ đường huyết và/hoặc thường xuyên quên tiêm NPH buổi tối và vấn đề tiêm insulin sẽ được quản lý tốt hơn khi chuyển sang sử dụng insulin nền analog tác dụng dài vào buổi sáng.

Theo ADA 2023, đối với bệnh nhân cần thêm insulin bữa ăn để phối hợp với insulin nền, GLP1RA ở dạng tự do hoặc FRC nên được ưu tiên trước insulin bữa ăn để giảm nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân với điều trị insulin.

CVD: cardiovascular disease; DSMES: diabetes self-management education and support; FPG: fasting plasma glucose; GIP: gastric inhibitory polypeptide; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; iDegLira: insulin degludec/liraglutide; iGlarLixi: insulin glargine/lisinsinamide; NPH: neutral protamine Hagedorn; T1D: type 1 diabetes.  
American Diabetes Association. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S140-S157.

FRC là lựa chọn tăng cường sau insulin nền hoặc GLP-1 RA

## Liệu pháp phối hợp insulin nền và GLP-1RA iGlarLixi đã được chứng minh hiệu quả và an toàn trong nhiều nghiên cứu trên BN ĐTĐ típ 2

	BN không kiểm soát với OADs và chưa sử dụng insulin	BN không kiểm soát với insulin nền	BN không kiểm soát với OADs và GLP-1RAs 1 lần/ngày, 2 lần/ngày hay 1 lần/tuần	iGlarLixi vs basal-bolus insulin	iGlarLixi vs premixed insulin
Phase 3 RCT Phase	LixiLan-O <sup>1</sup>	LixiLan-L <sup>2</sup>	LixiLan-G <sup>3</sup>	PSM analysis: LixiLan-L & GetGoal Duo-2 comparison <sup>4</sup>	NMA <sup>7</sup> and ITC <sup>8</sup>
3b RCT Indirect				SoliComplex BB <sup>5</sup>	SoliMix <sup>9</sup>
treatment comparison				SoliSimplify <sup>6</sup>	SoliComplex PMX <sup>10</sup>
Real-world evidence					

**LixiLan-O<sup>1</sup>**  
Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, 30 tuần, nhánh song song  

- BN ĐTĐ T2 đang dùng metformin ± 1 thuốc viên thứ 2
- HbA<sub>1c</sub> 7–9% nếu đang dùng 2 thuốc viên
- HbA<sub>1c</sub> 7.5–10% nếu chỉ dùng metformin

**LixiLan-L<sup>2</sup>**  
Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, 30 tuần nhánh song song  

- BN ĐTĐ T2 đang dùng insulin nền >6 tháng ± các thuốc viên
- Liều insulin nền ổn định (15–40 U/ngày) trong >2 tháng
- HbA<sub>1c</sub> ≥7.5–10%
- FPG ≤140 mg/dL tại cuối thời điểm sàng lọc

<sup>1</sup>RCTs, real-world studies and indirect comparisons.  
 BB, basal-bolus insulin; BID, twice daily; ITC, indirect treatment comparison; NMA, network meta-analysis; PMX, premixed insulin; PSM, propensity-score matched; QD, once daily; QW, once weekly.  
 1. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35; 2. Aroda V, et al. Diabetes Care 2016;39:1972–80; 3. Blonde L, et al. Diabetes Care 2019;42:2108–16; 4. Tabak AG, et al. Diabetes Ther 2020;11:305–18;  
 5. Pantalone KM, et al. Presented at ADA 2022;733-P; 6. McCrimmon R, et al. Diabetes Obes Metab 2022 [online ahead of print]; 7. Home P, et al. Diabetes Obes Metab 2020;22:2179–88;  
 8. Home P, et al. Diabetes Obes Metab 2021;23:2660–9; 9. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2021;44:2361–70; 10. Lajara R, et al. Presented at ADA 2022;739-P.

**Tóm tắt các kết quả chính từ nghiên cứu LixiLan-O và LixiLan-L**

**LixiLan-O<sup>1</sup>**

**iGlarLixi giúp giảm HbA1c từ ban đầu đến tuần 30 nhiều hơn so với iGlar và Lixi**

(-1.6%, -1.3% và -0.9%)  
(LS MD [95% CI] vs iGlar: -0.3 [-0.4, -0.2], p<0.0001)  
(LS MD [95% CI] vs Lixi: -0.8 [-0.9, -0.7], p<0.0001)

**iGlarLixi và Lixi giúp giảm cân nặng trung bình (-0.3 kg và -2.3kg) trong khi iGlar làm tăng cân (+1.1 kg)**

(LS MD [95% CI] vs iGlar: -0.4 kg [-1.9, -0.9], p<0.0001)  
(LS MD [95% CI] vs Lixi: 2.0 kg [1.4, 2.6])

**iGlarLixi không tăng nguy cơ HĐH so với iGlar\* (1.4 and 1.2 biến cố/PPY, tương ứng); Lixisenatide có nguy cơ HĐH thấp (0.3 biến cố /PPY)**

**LixiLan-L<sup>2</sup>**

**iGlarLixi giảm HbA1C từ ban đầu đến tuần 30 nhiều hơn so với iGlar**

(-1.1% vs -0.6%)  
(LS MD [95% CI]: -0.5 [-0.6, -0.4], p<0.0001)

**iGlarLixi giảm cân nặng trung bình (-0.7 kg) trong khi iGlar làm tăng cân (+0.7 kg)**

(LS MD [95% CI]: -1.4 kg [-1.8, -0.9], p<0.0001)

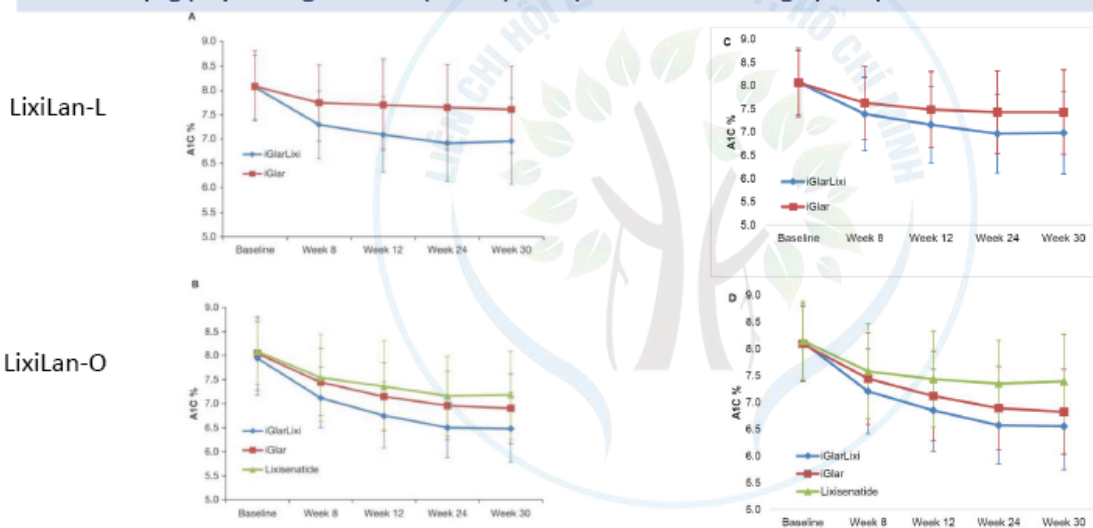
**iGlarLixi không tăng nguy cơ HĐH so với iGlar (3.03 and 4.22 biến cố/PPY)**

Thông tin được trình bày ở đây nhằm mục đích tóm tắt 2 nghiên cứu – Không thể đưa ra so sánh trực tiếp giữa các nghiên cứu

\*Hạ đường huyết có ghi nhận triệu chứng (>70 mg/dL). LixiLan – O là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mở, phân nhóm ngẫu nhiên song song Nghiên cứu điều trị trong 30 tuần so sánh hiệu quả và an toàn của iGlarLixi (n=469) vs iGlar (n=467) and lixisenatide (n=234) trên BN ĐTĐ T2 trước khi không kiểm soát đường huyết tối ưu với metformin ± OAD thứ hai. Tiêu chí nghiên cứu chính là thay đổi HbA1C từ ban đầu đến tuần 30. Tất cả các nhánh điều trị đều có dung nạp tốt. Chỉ có các AE mức độ nhẹ và trung bình. Buồn nôn (9.6%, 24.0%) và tiêu chảy (cả 9.0%) là những AE tiêu hóa thường gặp nhất tương ứng với các nhóm iGlarLixi và Lixi. LixiLan – L là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mở, phân nhóm ngẫu nhiên song song điều trị trong 30 tuần so sánh hiệu quả và an toàn của iGlarLixi (n=367) vs iGlar (n=369) trên BN ĐTĐ T2 chưa kiểm soát đường huyết tối ưu với insulin nền ± 1 hoặc 2 OAD. Tiêu chí nghiên cứu chính là thay đổi HbA1c từ ban đầu đến tuần 30. AE tiêu hóa mức độ nhẹ có tỉ lệ thấp và nhiều hơn ở iGlarLixi so với iGlar (TEAE: 53.4% BN vs 52.3%, AE tiêu hóa: 17% vs 7.9%, tương ứng). AE, adverse event (biến cố bất lợi); CI, confidence interval (khoảng tin cậy); GI, gastrointestinal (tiêu hóa); iGlar, insulin glargine; Lixi, lixisenatide; LS, least square (bình phương tối thiểu); MD, mean difference (khác biệt trung bình); PPY, per patient year; TEAE, treatment-emergent adverse event (biến cố bất lợi từ qua trình điều trị). 1. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35; 2. Aroda V, et al. Diabetes Care 2016;39:1972–80.

**Hiệu quả kiểm soát đường huyết với iGlarLixi so với iGlar hoặc Lixi trên người cao tuổi trong NC LixiLan-O và LixiLan-L**

Phân tích hậu kiểm LixiLan-O và LixiLan-L: iGlarLixi hiệu quả hơn đáng kể so với iGlar hoặc Lixi trong giảm HbA1c ở Tuần 30 ở bệnh nhân lớn tuổi (≥65 tuổi). iGlarLixi giảm hiệu quả mức độ tăng cân liên quan đến insulin và tác dụng phụ đường tiêu hóa (GI Aes) liên quan đến Lixi tương tự ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi và < 65 tuổi



Francesco Giorgino et al, diabetesresearchandclinicalpractice 170 ( 2 0 2 0 ) 108478



## Hiệu quả kiểm soát đường huyết với iGlarLixi so với iGlar hoặc Lixi trên người cao tuổi trong NC LixiLan-O và LixiLan-L

Tuổi của bệnh đái tháo đường típ 2 không làm thay đổi tác dụng của iGlarLixi so với iGlar đối với sự thay đổi của HbA1c (p = 0,97, Hình 3), trọng lượng cơ thể (p = 0,61, Hình 4) và tỷ lệ hạ đường huyết (p = 0,75, Hình 5).

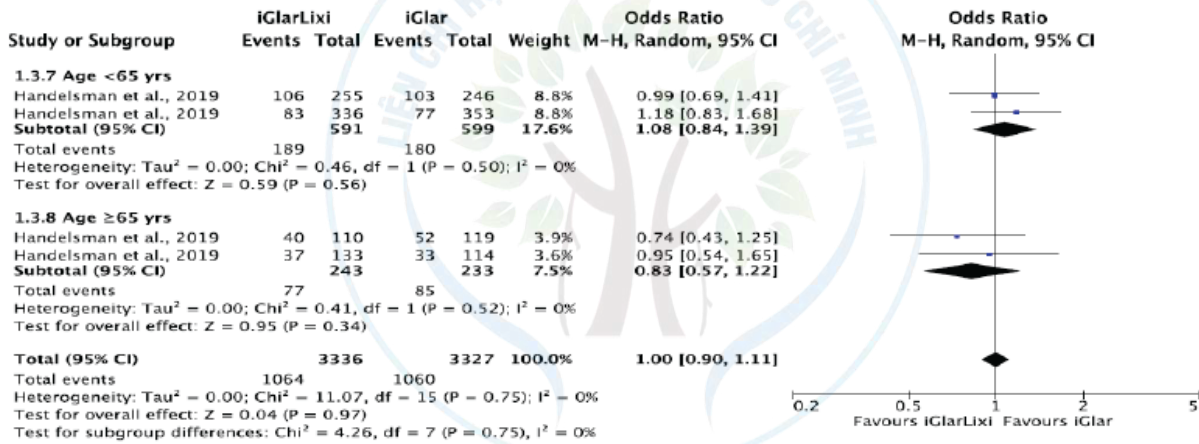
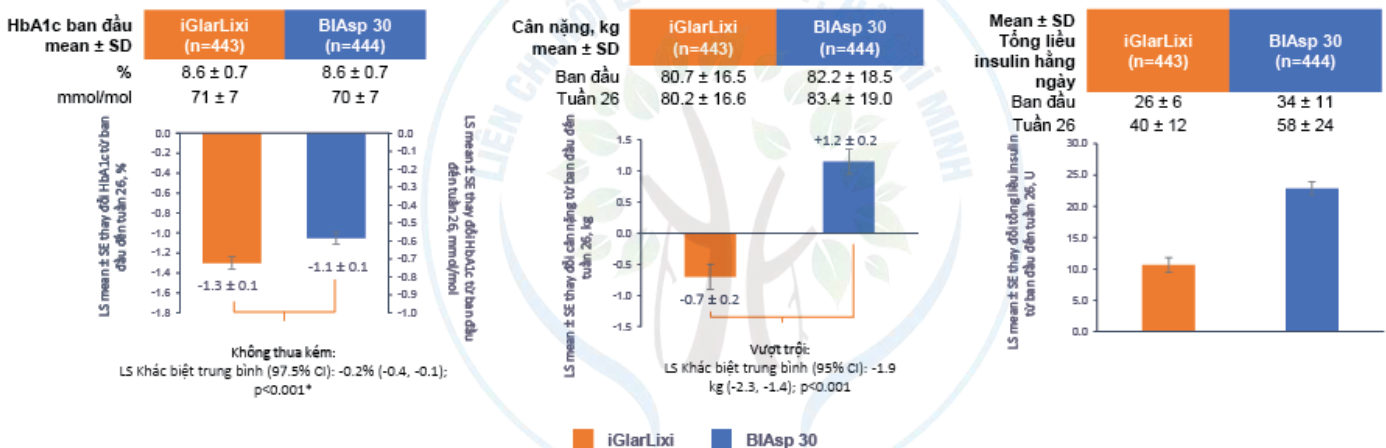


Fig. 5 – Risk of hypoglycemia in the iGlarLixi group vs. the iGlar group stratified by baseline HbA1c, T2DM duration, BMI and age. Data were retrieved from subgroup analyses of the LixiLan-L and the LixiLan-O trials. The test for subgroup differences indicated that baseline HbA1c and BMI, T2DM duration and age do not modify the effect of iGlarLixi compared to iGlar on the incidence of hypoglycemia (p = 0.75). Hypoglycemia was defined as symptomatic documented plasma glucose < 70 mg/dl.

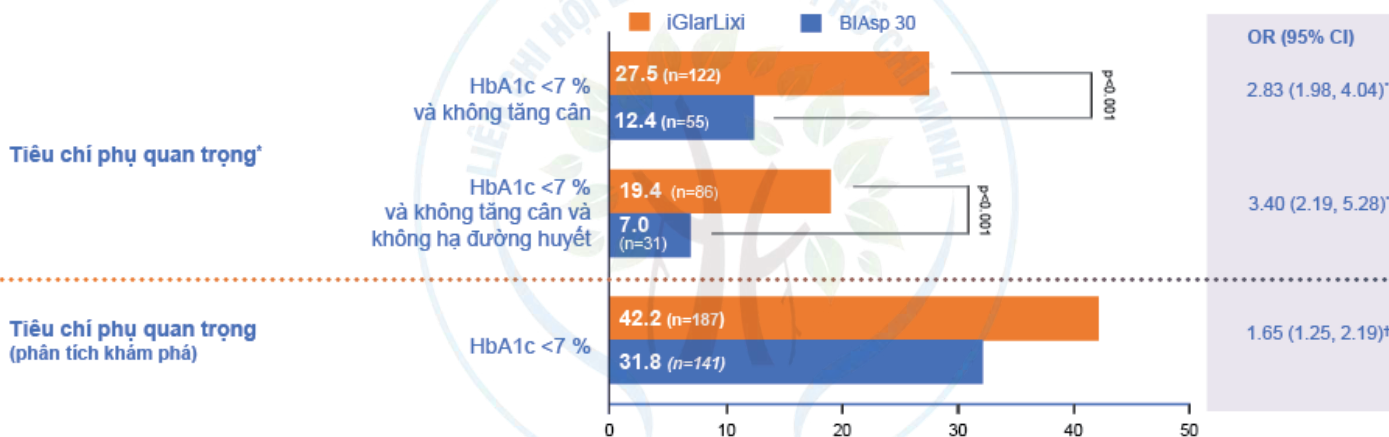
## SoliMix: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh trực tiếp hiệu quả và an toàn của iGlarLixi với insulin trộn sẵn (BIAsp 30)

BN ĐTĐ típ 2 chưa được kiểm soát với insulin nền + Metformin ± SGLT2i



\*Not included in the multiple testing procedure. Statistical superiority for HbA1c thay đổi was demonstrated through LS Khác biệt trung bình: -0.2% (95% CI: -0.4, -0.1); p<0.001. BL, baseline; CI, confidence interval; LS mean, least squares; SE, standard error; W, tuần. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2021;dc210393.

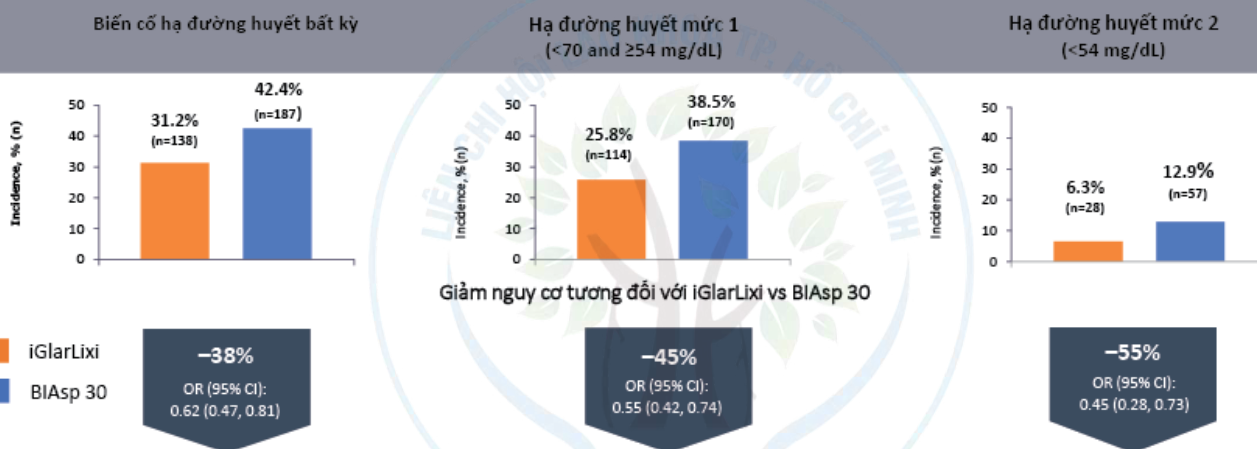
## SoliMix: Tỷ lệ BN đạt mục tiêu HbA1c mà không tăng cân và không hạ đường huyết cao hơn với iGlarLixi vs BIAsp30



Các tiêu chí phụ đạt được (chính và khám phá) đều vượt trội về mặt thống kê với iGlarLixi vs BIAsp 30

\*Hierarchical analysis adjusted for multiplicity; †Not included in the multiple testing procedure.  
OR, odds ratio. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2021;44:2361-70.

## SoliMix: Tỷ lệ hạ đường huyết thấp hơn với iGlarLixi vs BIAsp 30 trong suốt 26 tuần điều trị



Chỉ có 3 đợt hạ đường huyết nặng (mức độ 3) xảy ra: 1 với iGlarLixi và 2 với BIAsp 30

Safety population.  
Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2021;44:2361-70.

## SoliComplex: Nghiên cứu RWE so sánh hiệu quả iGlarLixi vs insulin trộn sẵn ở Hoa Kỳ



Phân tích hồi cứu trong thế giới thực sử dụng dữ liệu bệnh nhân ẩn danh được thu thập từ cơ sở dữ liệu Optum Clinformatics của Hoa Kỳ

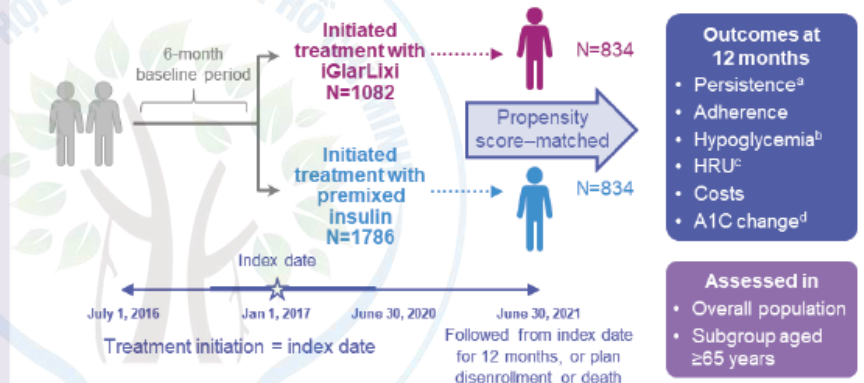
### Đối tượng nghiên cứu

- BN ĐTĐ T2 ≥ 18 tuổi
- Được kê ít nhất một insulin nền trong thời gian khảo sát đưa vào nghiên cứu
- Giá trị HbA1C và cân nặng được đo lường hợp lệ ít nhất 1 lần trong giai đoạn khảo sát và sau thời điểm bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu
- Chưa dùng iGlarLixi/ insulin trộn sẵn/ insulin bolus trước đó

### Tiêu chí nghiên cứu

- **Tiêu chí chính:** Sự kiên trì điều trị\* sau 12 tháng đối với toàn bộ dân số nghiên cứu.
- **Tiêu chí phụ:** Tuân thủ điều trị\*\*, hạ đường huyết, thay đổi HbA1C so với ban đầu, sử dụng nguồn lực và chi phí chăm sóc sức khỏe

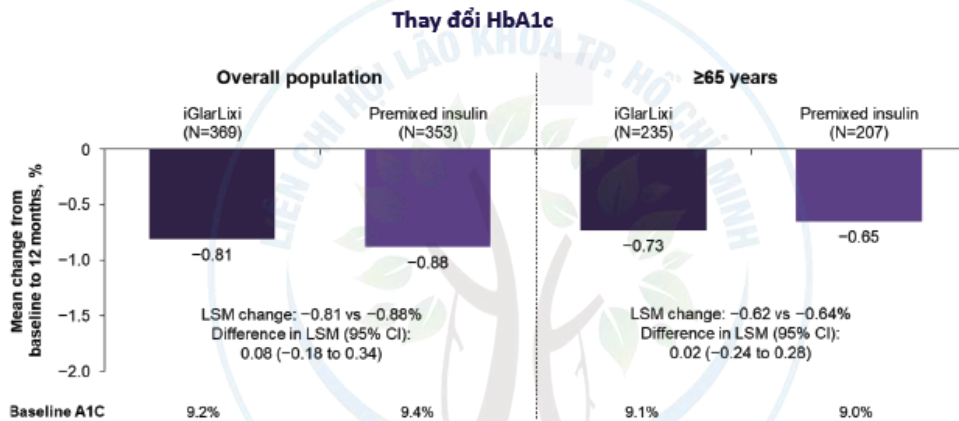
Figure 1



\* Kiên trì điều trị được định nghĩa là không ngừng điều trị thuốc nghiên cứu cho đến ngày cuối cùng của thời gian theo dõi. Bệnh nhân được xem là ngưng điều trị nếu khoảng cách giữa 2 lần sử dụng thuốc nghiên cứu > 45 ngày.  
\*\* Tuân thủ điều trị được tính theo tỉ lệ số ngày bệnh nhân dùng thuốc/ tổng số ngày theo dõi. Bệnh nhân được xem là tuân thủ điều trị nếu tỉ lệ này ≥80%

\*Primary outcome (statistical analysis was prespecified for the primary outcome [persistence in overall population] only). \*Laboratory defined; using one count per person per day. \*ED visits and hospitalizations. \*For inclusion in the A<sub>1c</sub> analysis participants had to have a valid baseline and a follow-up A<sub>1c</sub> value at 12 months; therefore, this analysis was conducted in a small proportion of the overall population. A<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin; ED, emergency department; HRU, healthcare resource utilization; iGlarLixi, insulin glargine 100 U/mL + lixisenatide; T2D, type 2 diabetes Lajara R, et al. Diabetes Obes Metab Jan 2023 [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/dom.14974>

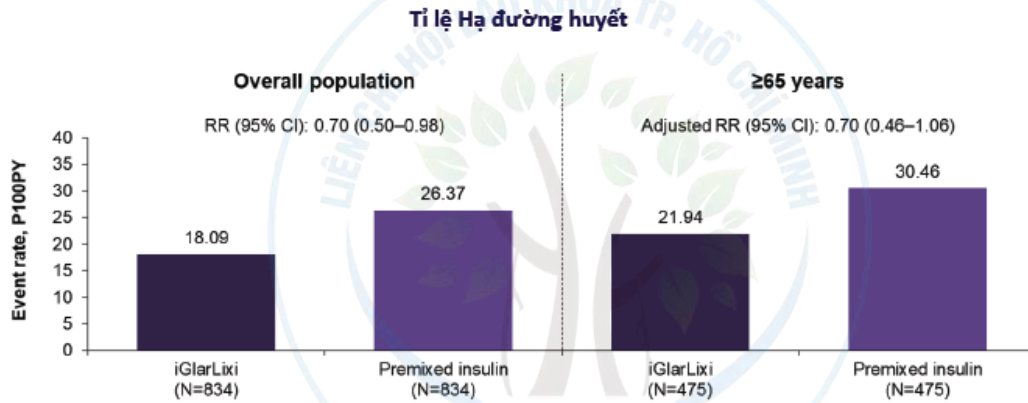
## SoliComplex: iGlarLixi giúp làm giảm HbA1C không thua kém so với premix insulin, đặc biệt là ở nhóm BN ≥ 65 tuổi



iGlarLixi giảm HbA1C không thua kém premix insulin trên toàn bộ dân số nghiên cứu và nhóm bệnh nhân ≥65 tuổi

SoliComplex là nghiên cứu quan sát, hồi cứu trong thế giới thực so sánh iGlarLixi (N=834) và premix insulin (N=834) hoặc iGlarLixi (N=1070) và phác đồ basal – bolus insulin (N=1070) trên người trưởng thành mắc ĐTĐ T2 chưa kiểm soát đường huyết với insulin nền. Dữ liệu được thu thập từ Optum Clinformatics database của Mỹ, do đó iGlarLixi tại Mỹ (iGlarLixi 100/33 có bước phân liều: 15 – 60 đơn vị) được kê toa cho bệnh nhân sử dụng. Tiêu chí nghiên cứu chính là sự kiên trì điều trị của bệnh nhân. CI, confidence interval (khoảng tin cậy); insulin glargine 100 U/mL + lixisenatide; LSM, least squares mean (khác biệt bình phương tối thiểu). Để được đưa vào phân tích so sánh HbA1C, bệnh nhân phải có giá trị HbA1C ban đầu hợp lệ và giá trị HbA1C theo dõi sau đó 12 tháng. Do đó, phân tích HbA1C được thực hiện trên một tỉ lệ nhỏ dân số nghiên cứu. Tần

## SoliComplex: BN sử dụng iGlarLixi có tỉ lệ hạ đường huyết thấp hơn premix insulin

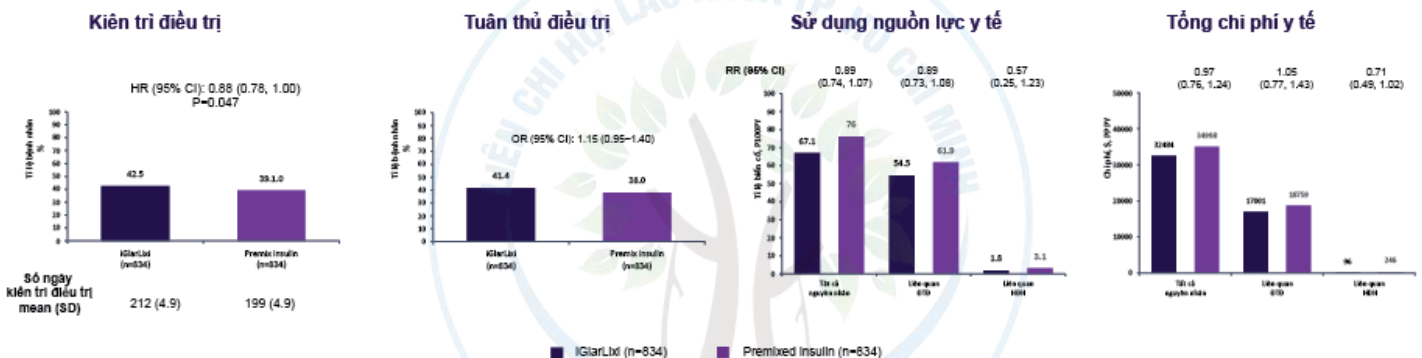


iGlarLixi có tỉ lệ biến cố hạ đường huyết thấp hơn so với premix insulin trên toàn bộ dân số nghiên cứu và nhóm bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi

SoliComplex là nghiên cứu quan sát, hồi cứu trong thế giới thực so sánh iGlarLixi (N=834) và premix insulin (N=834) hoặc iGlarLixi (N=1070) và phác đồ basal – bolus insulin (N=1070) trên người trưởng thành mắc ĐTĐ T2 chưa kiểm soát đường huyết với insulin nền. Dữ liệu được thu thập từ Optum Clinformatics database của Mỹ, do đó iGlarLixi tại Mỹ (iGlarLixi 100/33 có bước phân liều: 15 – 60 đơn vị) được kê toa cho bệnh nhân sử dụng. Tiêu chí nghiên cứu chính là sự kiện trị điều trị của bệnh nhân. CI, confidence interval (khoảng tin cậy); insulin glargine 100 U/mL + lixisenatide; LSM, least squares mean (khác biệt bình phương tối thiểu). Để được đưa vào phân tích so sánh HbA1C, bệnh nhân phải có giá trị HbA1C ban đầu hợp lệ và giá trị HbA1C theo dõi sau đó 12 tháng. Do đó, phân tích HbA1C được thực hiện trên một tỉ lệ nhỏ dân số nghiên cứu. Tần suất biến cố được tính theo tổng số biến cố trong suốt thời gian theo dõi. Hạ đường huyết được định nghĩa theo phân loại ICD-10-CM hoặc bằng kết quả xét nghiệm đường huyết < 70 mg/dL.

Lajara R, et al. Diabetes Obes Metab Jan 2023 [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/dom.14974>

## SoliComplex: iGlarLixi giúp làm giảm gánh nặng điều trị của BN so với premix insulin



• Bệnh nhân sử dụng iGlarLixi có tỉ lệ kiên trì điều trị và tuân thủ cao hơn so với premix insulin mà không thấy sự gia tăng sử dụng nguồn lực y tế hay chi phí. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi.

SoliComplex là nghiên cứu quan sát, hồi cứu trong thế giới thực so sánh iGlarLixi (N=834) và premix insulin (N=834) hoặc iGlarLixi (N=1070) và phác đồ basal – bolus insulin (N=1070) trên người trưởng thành mắc ĐTĐ T2 chưa kiểm soát đường huyết với insulin nền. Dữ liệu được thu thập từ Optum Clinformatics database của Mỹ, do đó iGlarLixi tại Mỹ (iGlarLixi 100/33 có bước phân liều: 15 – 60 đơn vị) được kê toa cho bệnh nhân sử dụng. Tiêu chí nghiên cứu chính là sự kiện trị điều trị của bệnh nhân. CI, confidence interval (khoảng tin cậy); insulin glargine 100 U/mL + lixisenatide; LSM, least squares mean (khác biệt bình phương tối thiểu). Để được đưa vào phân tích so sánh HbA1C, bệnh nhân phải có giá trị HbA1C ban đầu hợp lệ và giá trị HbA1C theo dõi sau đó 12 tháng. Do đó, phân tích HbA1C được thực hiện trên một tỉ lệ nhỏ dân số nghiên cứu. Tần suất biến cố được tính theo tổng số biến cố trong suốt thời gian theo dõi. Hạ đường huyết được định nghĩa theo phân loại ICD-10-CM hoặc bằng kết quả xét nghiệm đường huyết < 70 mg/dL.

Lajara R, et al. Diabetes Obes Metab Jan 2023 [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/dom.14974>



## Điều trị tiếp theo

- Metformin 2000 mg /ngày
- **IglarLixi**: bắt đầu 10 đv/ngày → chỉnh liều theo ĐMMM đạt 18 đv/ngày, TDD 6h30
- Empagliflozin 25mg x 1v/ngày
- **Rosuvatatin 10mg x 1v/ ngày**
- Peridorpil/ amlordipin 5/5mg/ngày
- **Tư vấn chế độ ăn, tập luyện, cách tiêm, theo dõi và xử trí hạ ĐM**

## Kết quả điều trị

### Kết quả điều trị sau 3 tháng

Glucose đói: 5,3 – 6,7 mmol/l  
HbA1c: 8,4%  
Chol TP: 4,8  
TG: 1,2  
HDL: 1,1  
LDL: 2,6  
GOT: 32  
GPT: 39  
Cre: 67  
HA: 128/86, M 75  
CN: 61.5kg, BMI: 24.6

### Kết quả điều trị sau 6 tháng

Glucose đói: 5,0 – 6,8 mmol/l  
HbA1c: 7,2%  
Chol TP: 4,6  
TG: 1,5  
HDL: 1,2  
LDL: 2,4  
GOT: 26  
GPT: 42  
Cre: 61  
HA: 125/76, M 68  
CN: 60.1kg (giảm 2.9kg), BMI: 24.2



## **Điều trị duy trì**

- Metformin 2000 mg /ngày
- IglarLixi: 18 đv/ngày, TDD 6h30
- Empagliflozin 25mg x 1v/ngày
- Rosuvatatin 10mg x 1v/ ngày
- Peridorpil/ amlordipin 5/5mg/ngày
- Tư vấn chế độ ăn, tập luyện, cách tiêm, theo dõi và xử trí hạ ĐM

## **Kết luận**

- Đánh giá toàn diện cho người cao tuổi là bước quan trọng, xác định đúng mục tiêu điều trị
- Điều trị ĐTD cho người cao tuổi cần cá thể hóa với phác đồ đơn giản, an toàn và hiệu quả
- Kết hợp các đặc tính dược lý của insulin nền và GLP-1RA cung cấp một giải pháp điều trị thích hợp và thuận tiện cho nhiều BN ĐTD typ 2
- Dữ liệu lâm sàng chứng minh rằng iGlarLixi là liệu pháp hiệu quả và an toàn để cải thiện việc kiểm soát ĐH ở nhiều nhóm BN ĐTD typ 2 khác nhau trong đó có nhóm bệnh nhân cao tuổi