

Инсулин гларгин не увеличивает риск развития злокачественных новообразований.

Реферат по материалам статьи «Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine» by Home P.D. & Lagarenne P. (Diabetologia 2009, vol. 52 (12): 2499–2506)

¹Шестакова М.В., ²Глинкина И.В.

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
(и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

В реферате приведен анализ результатов 31 рандомизированного контролируемого исследования с применением инсулина гларгин у пациентов с сахарным диабетом (СД), проведенный для оценки частоты возникновения злокачественных новообразований на фоне терапии инсулином гларгин. Частота развития злокачественных новообразований среди пациентов, получавших инсулин гларгин, и среди пациентов, получавших препараты сравнения (преимущественно НПХ-инсулин), была сопоставима: 52 случая у 45 пациентов в группе инсулина гларгин (0,8%) и 48 случаев у 46 пациентов в группе сравнения (0,9%). Частота развития рака молочной железы также была одинаковой в обеих группах — 0,1% (4 случая среди пациентов, получавших инсулин гларгин, и 6 случаев среди пациентов, находившихся на терапии препаратами сравнения).

Полученные результаты свидетельствуют, что применение инсулина гларгин не ассоциировано с увеличением риска развития злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, злокачественные новообразования, рак молочной железы

Insulin glargine does not increase the risk of malignancy.

Synopsis of the article «Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine» by Home P.D. & Lagarenne P. (Diabetologia 2009, vol. 52 (12): 2499–2506)

¹Shestakova M.V., ²Glinkina I.V.

¹Endocrinological Research Centre, Moscow

²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Results of 31 controlled randomized studies of insulin glargine given to patients with diabetes mellitus are reviewed to evaluate the frequency of malignant neoplasms. 52 tumours were diagnosed in 45 (0.8%) patients on insulin glargine therapy and 48 tumors in 46 (0.9%) patients using other insulins (mostly NPX insulin). The incidence of breast cancer was equal (0.1%) in both groups (4 and 6 cases respectively). These data indicate that the use of insulin glargine does not increase the risk of malignancy, e.g. breast cancer.

Key words: diabetes mellitus, insulin glargine, malignant neoplasms, breast cancer

Многочисленные дискуссии, развернувшиеся в медицинской прессе после публикации данных 4-х национальных регистров (Германия, Великобритания, Швеция, Шотландия) о возможной связи между терапией инсулином гларгин (первый аналог инсулина длительного действия, вошедший в клиническую практику в 2000 году) и увеличением частоты развития злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы, продиктовали необходимость проведения тщательного анализа частоты возникновения злокачественных новообразований в рандомизированных клинических исследованиях по применению инсулина гларгин. Анализ был проведен Lagarenne P. (Sanofi-Aventis), в качестве эксперта выступил известный диабетолог, профессор Home P.D. (Медицинская школа университета Ньюкасла, Великобритания). Результаты анализа опубликованы в декабрьском номере журнала *Diabetologia* в 2009 году.

Для проведения анализа частоты развития злокачественных новообразований на фоне терапии инсулином гларгин из базы данных по безопасности компании Sanofi-Aventis Clintrance

было выбрано 31 рандомизированное клиническое исследование с применением инсулина гларгин. В исследованиях принимали участие 10880 пациентов с сахарным диабетом 1 (СД1) или 2 типа (СД2), из которых 5657 пациентов находились на терапии инсулином гларгин, в то время как 5223 пациента получали препарат сравнения. Экспозиция препаратов за время наблюдения составила 4711 и 4524 человеко-лет соответственно. Препаратом сравнения в 20-ти исследованиях был НПХ-инсулин, в остальных 11-ти исследованиях — другие инсулины (в том числе инсулин лизпро, ультраленте, комбинированные инсулины) и тиазолидиндионы. Продолжительность исследований составила от 4 недель до 5 лет, при этом большинство исследований длилось около 6 месяцев.

Проведенный анализ показал, что применение инсулина гларгин при сравнении с другими препаратами сопровождалось увеличением частоты развития злокачественных новообразований: в группе, получавшей инсулин гларгин, было выявлено 52 случая у 45 пациентов (0,8%), в группе сравнения — 48 случаев у 46 пациентов (0,9%). Относительный риск (ОР) возник-

новения злокачественных новообразований для инсулина гларгин по сравнению с препаратами контроля составил 0,9 (95% ДИ 0,60-1,36). При этом следует отметить, что злокачественные новообразования чаще встречались у больных СД2: 45 случаев у 39 пациентов в группе, получавшей инсулин гларгин (1,0%), и 46 случаев у 44 пациентов в группе сравнения (1,2%). Этому есть ряд объяснений. Во-первых, пациенты с СД2 были старше (средний возраст составил около 60 лет), чем больные СД1, при этом убедительно доказано, что распространенность злокачественных новообразований возрастает прямо пропорционально возрасту пациентов, достигая своего пика в группе старше 75 лет. Во-вторых, СД2 является доказанным фактором риска злокачественных новообразований толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, эндометрия, молочной железы и др. Большинство этих злокачественных новообразований также ассоциировано с ожирением и инсулинорезистентностью, доказывая, что иные факторы, нежели гипергликемия, играют важную роль в их развитии.

Учитывая опубликованные ранее данные об увеличении частоты развития рака молочной железы на фоне терапии инсулином гларгин, отдельно были проанализированы случаи возникновения злокачественных новообразований молочной железы, частота развития которых оказалась одинаковой в обеих группах – 0,1% (4 случая среди пациентов, получавших инсулин гларгин, и 6 случаев среди пациентов, находившихся на терапии препаратами сравнения). ОР возникновения рака молочной железы для инсулина гларгин составил 0,62 (95% ДИ 0,17-2,18), что позволяет говорить о том, что терапия инсулином гларгин не увеличивает частоту развития рака молочной железы.

Важным представляется факт, что в единственном исследовании продолжительностью более 1 года – 5-летнем исследовании по ретинопатии, сравнивавшем терапию инсулином гларгин (n=514) и НПХ-инсулином (n=503) у больных СД2, количество злокачественных новообразований также было сопоставимо в обеих группах: 23 случая у 20 пациентов (3,9%), получавших инсулин гларгин vs, 32 случая у 32 пациентов (6,2%), находившихся на терапии НПХ-инсулином. Рак молочной железы также выявлялся с одинаковой частотой в обеих группах: 3 случая (0,6%) в группе инсулина гларгин vs, 4 случая (0,8%) в группе НПХ-инсулина. Таким образом, и при длительном применении инсулина гларгин частота развития злокачественных новообразований не превышает таковую на фоне терапии НПХ-инсулином.

Оценивая локализацию злокачественных новообразований, выявленных в группах, получавших инсулин гларгин и препараты сравнения, можно сказать, что наиболее часто встречались опухоли кожи (0,2% и 0,1% соответственно), толстого кишечника и прямой кишки (0,1% и 0,2% соответственно), молочной железы (по 0,1% в каждой группе) и желудочно-кишечного тракта (по 0,1% в каждой группе). При этом у пациентов, получавших препарат сравнения, чаще, чем у пациентов на терапии инсулином гларгин, встречались злокачественные новообразования толстого кишечника и прямой кишки (10 (0,2%) vs 6 (0,1%)), предстательной железы (3 (0,1%) vs 0 (0,0%)), нервной системы (2 (0,0%) vs 0 (0,0%)) и мочевого пузыря (2 (0,0%) vs 0 (0,0%)). В группе инсулина гларгин было зарегистрировано большее количество злокачественных новообразований кожи, чем в группе препаратов сравнения (16 случаев у 12 пациентов (0,2%) vs 7 случаев у 6 пациентов (0,1%)), в том числе 6 случаев (0,1%) vs 1 случай (0,0%) для злокачественной меланомы. Вместе с тем в 5-летнем исследовании частота возникновения всех меланом не различалась в обеих группах лечения (по 3 в каждой группе).

У этого анализа, как у любой работы, есть свои «сильные» и «слабые» стороны, которые позволяют критически оценить его результаты.

Сильные стороны данного метаанализа:

- полученные результаты основываются на данных рандомизированных клинических исследований, соответствующих первому, или наивысшему, уровню доказательности;
- большой объем базы данных клинических исследований, включающий 10880 пациентов, что позволяет выявлять редко встречающиеся нежелательные явления, в том числе злокачественные новообразования;
- согласно правилам надлежащей клинической практики и международным правилам фармаконадзора, все нежелательные явления, возникающие в период проведения исследования, к которым относятся и злокачественные новообразования, обязательно регистрируются;
- в анализ было включено долгосрочное 5-летнее рандомизированное контролируемое исследование, продемонстрировавшее отсутствие различий в частоте развития злокачественных новообразований между группами пациентов, получавших инсулин гларгин и НПХ-инсулин.

Недостатки данного метаанализа:

- лишь одно исследование длилось более 1 года, в то время как продолжительность большинства исследований составила около 6 месяцев, что, несомненно, не отражает риск развития рака в течение всей жизни. Тем не менее, если рассматривать стимуляцию роста как патогенетический фактор, увеличивающий риск развития злокачественного новообразования, то при применении терапевтического средства, обладающего ростовым потенциалом, результат этого воздействия должен, вероятно, проявляться достаточно рано;
- ни одно из рандомизированных клинических исследований не было специально спланировано для оценки риска развития рака при применении инсулина гларгин, хотя во всех исследованиях обязательно регистрировались все нежелательные явления, включая злокачественные новообразования;
- рандомизированные клинические исследования могут не полностью отражать реальную клиническую практику, например, исследователи могут менее охотно включать в исследование людей, ранее имевших новообразования.

Для более полного представления о безопасности применения инсулина гларгин целесообразно привести результаты 26 завершенных неконтролируемых обсервационных исследований, также взятых из базы данных компании Sanofi-Aventis, включавших 68201 пациента с СД1 или СД2, получавших терапию инсулином гларгин, длительностью до 3-х лет, что отражает результаты наблюдения применения инсулина гларгин в течение 22074 человеко-лет. В этих исследованиях было выявлено 111 случаев злокачественных новообразований, включая 9 случаев рака молочной железы. Общая частота развития злокачественных новообразований составила 5,0 случаев на 1000 человеко-лет. В то же время стратифицированная по возрасту частота развития злокачественных новообразований в США (регистр SEER, 2002–2006 гг.) составляет 4,63 случая на 1000 человек в год. Таким образом, можно говорить об отсутствии достоверных данных увеличения риска развития злокачественных новообразований у больных СД, находящихся на терапии инсулином гларгин. Вместе с тем всегда остаются сомнения, что в неконтролируемых обсервационных исследованиях может иметь место более низкая регистрация возникновения злокачественных новообразований. В то же время частота возникновения рака молочной железы в обсервационных исследованиях по применению инсулина гларгин составила 82 случая на 100000 человеко-лет, тогда как, по данным уже упомянутого регистра, она составляет 124 случая на 100000 женщин в год. Таким образом, в обсервационных исследованиях, также как в рандомизированных контролируемых исследованиях, нет свидетельств увеличения риска развития

злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы, при применении инсулина гларгин.

Что значат результаты проведенного анализа для клиницистов?

Полученные в настоящем анализе данные свидетельствуют о том, что применение инсулина гларгин не ассоциировано с увеличением риска развития злокачественных новообразований по сравнению с другими препаратами инсулина (главным образом — НПХ-инсулином). Вместе с тем для оценки долго-

срочной безопасности всех фармпрепаратов, в том числе и инсулина гларгин, необходимо не только длительное наблюдение за участниками клинических исследований, создание и анализ баз данных по безопасности, но и, особенно при возникновении тревожных с точки зрения безопасности клинических ситуаций, проведение больших фармакоэпидемиологических анализов, спланированных и реализованных совместно с производителями фармпрепаратов и представителями научных медицинских сообществ с последующим независимым анализом. Такие исследования, вероятно, позволят получить настолько объективную информацию, насколько это вообще возможно.

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: nephro@endocrincentr.ru

Глинкина Ирина Владимировна

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

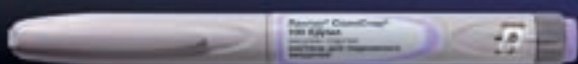
Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту

RU GLA 10.01.02



рег. удостоверение ЛСР-007047/09 от 07.09.2009 г.

ЛАНТУС[®] СОЛОСТАР[®]
инсулин гларгин

Контроль гликемии 24 часа. День за днем.

sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11 www.sanofi-aventis.ru