

Сравнение комбинаций инсулина лизпро микс 25 с метформином и инсулина гларгина с метформином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулинотерапии (16-недельное рандомизированное открытое перекрестное исследование)

J.K. Malone¹, L.E. Kerr¹, B.N. Campaigne¹, R.A. Sachson², J.H. Holcombe¹
(Lispro Mixture-Glargine Study Group)

¹ Компания Eli Lilly, Индианаполис, штат Индиана, США

² Кафедра внутренних болезней Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса, США

Данная статья была опубликована в журнале Clinical Therapeutics. 2004; 26 (12): 2034–2044.

Malone J.K., Kerr L.E., Campaigne B.N., Sachson R.A., Holcombe J.H., for the Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin Lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: A 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. Clin. Ther. 2004; 26 (12): 2034–2044.

Печатается с сокращениями.

Лечение пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа начинается с обучения, диеты и рекомендаций по увеличению физической активности, а также с попытки снижения массы тела при ожирении [1]. Если указанные меры не позволяют добиться адекватного контроля гликемии, то в большинстве случаев назначаются пероральные сахароснижающие препараты (ПСП). По мере прогрессирующего ухудшения функции β -клеток достижение адекватного контроля гликемии с помощью ПСП становится невозможным и пациентам может потребоваться добавление инсулинотерапии. Все более часто инсулин назначается в комбинации с ПСП, а не в монотерапии. В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по оптимальному выбору препаратов инсулина и ПСП, которые следует назначать при неэффективности терапии только пероральными препаратами. Одной из распространенных схем лечения является введение базального инсулина (нейтрального протамина Хагедорна [НПХ] или инсулина гларгина) один раз в сутки перед сном в комбинации с применением ПСП в дневное время [2, 3]. В общем базальный инсулин регулирует уровень глюкозы крови натощак (ГКН), а ПСП обеспечивают контроль гликемии в дневное время [4].

Инсулин лизпро микс 25* (лизпро микс 25) представляет собой готовую смесь инсулинов, содержа-

щую 75% протаминовой суспензии инсулина лизпро (НПЛ) и 25% инсулина лизпро. Было показано, что по сравнению с терапией смесями человеческих инсулинов введение лизпро микс 25 2 раза в сутки при сходном общем контроле гликемии позволяет улучшить показатели постпрандиальной глюкозы крови (ППГК) и снизить риск ночной гипогликемии, а также более удобно для пациентов с учетом использования готовой смеси инсулинов и введения препарата непосредственно перед приемом пищи [5, 6]. Исследования также показали, что лечение лизпро микс 25 в течение 12 нед позволяет дополнительно снизить показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,23–0,32% по сравнению с терапией инсулином НПХ 2 раза в сутки [7, 8].

Инсулин гларгин — базальный аналог инсулина с отсроченным началом действия, обусловленным замедленной скоростью абсорбции при подкожном введении [9]. Благодаря этому создаваемая в крови концентрация инсулина не имеет выраженного пика [9]. У пациентов с СД 2 типа применение инсулина гларгина один раз в сутки обеспечивало более низкие уровни глюкозы крови (ГК) после вечернего приема пищи и меньшую частоту ночных гипогликемий по сравнению с введением инсулина НПХ перед сном, но различий в конечных показателях HbA1c и ГКН между группами лечения отмечено не было [10]. Применение инсулина гларгина утром или перед сном в комбинации с глимепиридом в сравнении с терапией инсулином НПХ перед сном в комбинации с глимепиридом приводило к уменьшению риска ночных гипогликемий без улучшения показателей HbA1c и ГКН [2]. Не было сообщений о способности инсулина гларгина в комбинации с

* Торговое наименование Хумалог® Микс 25™
(Компания Eli Lilly, США).

ПСП обеспечивать контроль постпрандиальной гипергликемии, хотя уровень ГК после ужина был ниже при введении инсулина гларгина, чем при введении инсулина НПХ перед сном [10].

Поиск по базам данных MEDLINE и Ovid (за 1999–2003 гг. по терминам поиска «гларгин», «Лантус» и «НОЕ901» в англоязычной литературе) показал отсутствие полнотекстовых публикаций, представляющих результаты исследований по сравнению инсулина гларгина и смесей быстродействующих аналогов инсулина у пациентов, начинающих инсулинотерапию. Основной целью данного исследования была оценка гликемического ответа при назначении лизпро микс 25 2 раза в сутки в комбинации с метформином по сравнению с терапией инсулином гларгином один раз в сутки в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Пациенты и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 до 80 лет с СД 2 типа, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения [11], с индексом массы тела $<40 \text{ кг/м}^2$. Для включения пациентов в исследование у них должна была отмечаться недостаточная компенсация диабета, что определялось по уровню HbA_{1c}, превышающему верхнюю границу нормы в 1,3–2,0 раза (по данным локальной лаборатории, полученным в течение 30 дней до начала исследования), на фоне приема ≥ 1 ПСП без инсулина в течение >30 дней до начала исследования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Правилами качественной клинической практики [12, 13]. У всех пациентов до включения в исследование было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования. Данное исследование было рандомизированным проспективным открытым перекрестным исследованием, проведенным в 12 центрах в США.

Исследование начиналось с вводного периода продолжительностью 8 ± 2 нед для ознакомления пациентов с введением инсулина и стандартизации предрандомизационной терапии. В течение вводного периода всем пациентам назначали инсулин НПХ¹ один раз в сутки перед сном в комбинации с метформином² (с титрованием дозы до $>1500 \text{ мг}$, но $<2550 \text{ мг/сутки}$) в 2–3 приема. Дозы инсулина подбирались исследователями до достижения целевых значений ГКН от 90 до 126 мг/дл. С целью имитации естественных условий при выполнении данного исследования проводили коррекцию доз инсулина и метформина по телефону или во время визитов пациентов так, как они делали бы это в обычной клинической ситуации.

Пациенты были обучены введению инсулина и самостоятельному контролю уровня глюкозы крови (СКГК) с помощью глюкометров MediSense Precision Xtra

(Abbott Laboratories, США). Пациенты должны были определить профиль ГК, включающий 8 точек (перед и через 2 ч после начала каждого приема пищи, перед сном и в 3 часа ночи), однократно, а также профиль ГК, включающий 4 точки (перед и через 2 ч после завтрака и ужина), дважды в течение 2 нед, предшествовавших рандомизации. Кроме того, пациентов просили регистрировать эпизоды гипогликемии, дозы инсулина и профили ГК в дневниках, которые передавались пациентом исследователю во время каждого визита.

Все ПСП, за исключением метформина, отменялись. Дозы метформина, которые были назначены пациенту к концу вводного периода, в последующем не изменялись на протяжении всего исследования. Если доза метформина оказывалась вне пределов диапазона, определенного протоколом исследования ($1500\text{--}2550 \text{ мг/сут}$), пациенты исключались из исследования.

После вводного периода пациенты были случайным образом распределены либо в группу лечения сначала комбинацией лизпро микс 25, вводимого перед завтраком и ужином, с метформином в дозе от 1500 до 2550 мг в день в течение 16 нед, а затем комбинацией инсулина гларгина, вводимого перед сном, с метформином в дозе от 1500 до 2550 мг в день в течение последующих 16 недель, либо в группу лечения в обратной последовательности.

Лизпро микс 25 вводили с помощью шприц-ручек³. На протяжении всего исследования исследователь по телефону или во время визитов пациентов мог провести коррекцию дозы препарата, направленную на достижение целевых уровней ГКН и ГК перед едой — $90\text{--}120 \text{ мг/дл}$ и ППГК через 2 ч после приема пищи — $144\text{--}180 \text{ мг/дл}$.

Инсулин гларгин⁴ вводили с помощью одноразовых инсулиновых шприцев, а коррекция дозы была направлена на достижение целевого уровня ГКН и ГК перед едой в пределах $90\text{--}120 \text{ мг/дл}$. Для инсулина гларгина целевой уровень ППГК не устанавливался в связи с продолжительным действием данного аналога инсулина.

Таким образом, данное исследование было проведено в условиях, имитирующих естественную клиническую ситуацию, когда исследователи для коррекции дозы инсулина использовали целевые параметры гликемии, но не алгоритм введения инсулина.

Пациенты ежемесячно посещали исследовательский центр для оценки их состояния. Во время каждого визита проводилась проверка дневников пациен-

¹ Торговое наименование Хумалин® N (Компания Eli Lilly, США).

² Торговое наименование Глюкофаж® (Компания Bristol-Myers Squibb, США).

³ Торговое наименование Хумалог® Микс 25™-Пен (Компания Eli Lilly, США).

⁴ Торговое наименование Лантус® (Компания Aventis Pharmaceuticals, США).

Распределение пациентов по группам лечения



М – метформин; Г – инсулин гларгин. *Подробности см. в тексте.

тов, регистрация массы тела, нежелательных явлений, включая гипогликемию (определяемую как уровень ГЛК < 63 мг/дл или появление симптомов гипогликемии), и доз инсулина. Уровень HbA1c определяли при рандомизации и после 12–16 нед каждого периода лечения. Определение уровня HbA1c проводили с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad Variant Analyzer (Bio-Rad Diagnostics, США).

Основной переменной эффективности был уровень HbA1c в конце каждого периода лечения. Вторичными переменными эффективности были показатели ГЛН и ППГК, различия между уровнем ГЛК перед едой и уровнем ППГК через 2 ч после приема пищи (повышение уровня ГЛК после приема пищи), профили СКГК, распространенность и частота эпизодов гипогликемии (общая и ночных эпизодов), суммарная доза инсулина и масса тела.

Статистический анализ

В исследование планировалось рандомизировать 100 пациентов, т.е. примерно по 50 пациентов в каждую из 2 групп лечения. С учетом предполагаемого 10% преждевременного прекращения участия в исследовании оставшиеся 90 пациентов должны были обеспечить возможность выявления различия в 0,3% по уровню HbA1c между группами лечения с

использованием двустороннего критерия с уровнем значимости равным 0,05. Ожидаемые различия между показателями у одного пациента, принимающего участие в исследовании, оценивались в 1% стандартного отклонения (СО). Перекрестный дизайн исследования использовался как для оценки эффектов лечения, так и для выявления возможного эффекта переноса. В случае выявления эффекта переноса анализ и интерпретация эффекта лечения должны были проводиться в соответствии с рекомендациями Lehman [14]. Все варианты статистического анализа проводились на популяции, подлежащей лечению («intent-to-treat» – ИТТ-популяции), которая включала всех рандомизированных пациентов, получивших более 1 дозы инсулина. Для пропущенных данных использовался метод продвижения вперед результатов последнего наблюдения.

Все варианты статистического анализа проводились с использованием значения показателя в конечной точке, которое определялось как последнее значение, полученное для пациента в течение каждого периода лечения. В качестве переменных эффективности оценивались HbA1c, уровень глюкозы крови и масса тела, а в качестве переменной безопасности – эпизоды гипогликемии.

Анализ переменных эффективности проводился с использованием параметрического метода для перекрестного дизайна, предложенного Koch [15] и

Taulbee [16]. Частоту эпизодов гипогликемии (число эпизодов на 1 пациента за 30 дней) анализировали с использованием непараметрического метода для той же перекрестной модели [15, 16]. Анализ распространенности эпизодов гипогликемии (доля пациентов в процентах, имевших ≥ 1 эпизода гипогликемии) проводили с использованием метода для бинарных данных [17]. Усредненные показатели профилей СКГК (два профиля, включавших 4 точки, и один, включавший 8 точек) для всех пациентов каждой группы лечения представляли для сравнения в виде графика. Результаты сравнения показателей HbA1c, ГК, массы тела пациентов и частоты гипогликемий в конечных точках представлены как р-значения. Все непрерывные переменные представлены в тексте и в таблицах как среднее значение и стандартное отклонение (СО), а на рисунках — как среднее значение и стандартная ошибка среднего (СОС).

Результаты

Скрининговый визит проведен у 145 пациентов, из них 111 соответствовали критериям включения в исследование и получили ≥ 1 дозы инсулина НПХ. Оставшиеся 34 пациента были исключены из иссле-

дования до начала лечения инсулином НПХ во вводимом периоде исследования по следующим причинам: несоответствие критериям включения по протоколу (n=30), отказ пациента (n=2), решение спонсора (n=1) и решение врача (n=1). Из 111 пациентов, исходно получавших инсулин НПХ во время вводимого периода исследования, 6 впоследствии не были рандомизированы. Причинами их исключения из исследования были несоответствие пациента критериям включения по протоколу исследования (n=3), отсутствие эффекта (n=1) и отказ пациента (n=2). Остальные 105 пациентов были рандомизированы (52 пациента — в группу первоначального лечения лизпро микс 25 в комбинации с метформином и 53 пациента — в группу первоначального лечения инсулином гларгином в комбинации с метформином) (см. схему).

Исходные демографические характеристики и показатели гликемии для 105 рандомизированных пациентов, приведены в табл. 1. На момент рандомизации 17 пациентов получали только один ПСП, остальные 88 — более одного ПСП. До включения в исследование пациенты получали следующие ПСП: метформин (n=95), препараты сульфонилмочевины (n=79), тиазолидиндионы (n=44), меглитиниды (n=5), ингибиторы α -глюкозидазы

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов из групп с разной последовательностью лечения			
Характеристика	Инсулин лизпро микс 25 + метформин → инсулин гларгин + метформин n*=52	Инсулин гларгин + метформин → инсулин лизпро микс 25 + метформин n*=53	p
Возраст*, лет среднее (СО) диапазон	54,5 (11,4) 32,3–79,1	55,3 (9,5) 35,5–75,1	0,695
Пол (%) мужчины женщины	33 (63,5) 19 (36,5)	33 (62,3) 20 (37,7)	0,899
Масса тела*, кг среднее (СО)	88,5 (16,1)	94,4 (19,8)	0,096
ИМТ*, кг/м ² среднее (СО)	30,1 (5,0)	31,7 (5,7)	0,144
ГКН**, мг/дл n среднее (СО)	37 150,2 (44,7)	36 155,3 (50,1)	0,696
HbA1c**, % n среднее (СО)	38 8,7 (1,3)	33 8,7 (1,3)	0,725
Давность диабета*, лет среднее (СО)	8,1 (5,8)	9,8 (7,4)	0,186
Предшествующее лечение* 1 ПСП n (%) пациентов >1 ПСП n (%) пациентов	10 (19,2) 42 (80,8)	7 (13,2) 46 (86,8)	0,438

* Все рандомизированные пациенты.

** Пациенты, включенные в анализ эффективности.

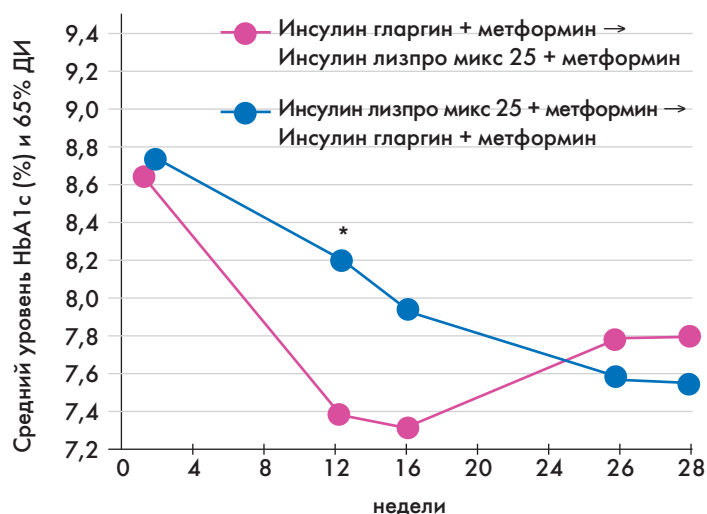


Рис. 1. Уровень HbA1c в ходе исследования, представленный как средние значения (95% доверительные интервалы – ДИ), в разных группах лечения. * $p = 0,032$.

($n=2$) и комбинации препаратов сульфонилмочевины с метформином ($n = 2$). Полностью завершили участие в исследовании 95 пациентов; 10 пациентов были досрочно выведены из исследования: 3 пациента на фоне лечения лизпро микс 25 (1 – по причине отсутствия эффекта, 2 – вследствие нарушения протокола) и 7 пациентов – на фоне терапии инсулином гларгином (1 – по решению самого пациента, 2 – по причине отсутствия эффекта, 2 пациента были потеряны для наблюдения, 1 пациент был выведен вследствие нежелательного явления, не связанного с исследуемым препаратом, и 1 – по решению врача). Во время

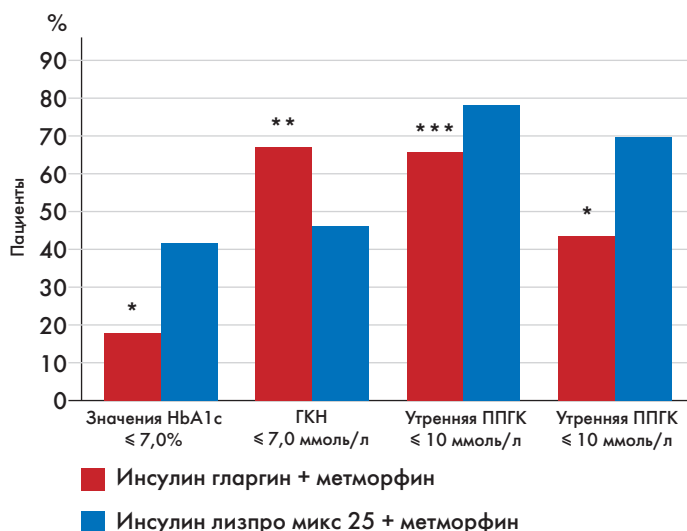


Рис. 2. Процент пациентов, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы крови в разных группах лечения. * $p < 0,001$; ** $p = 0,019$; *** $p = 0,036$.

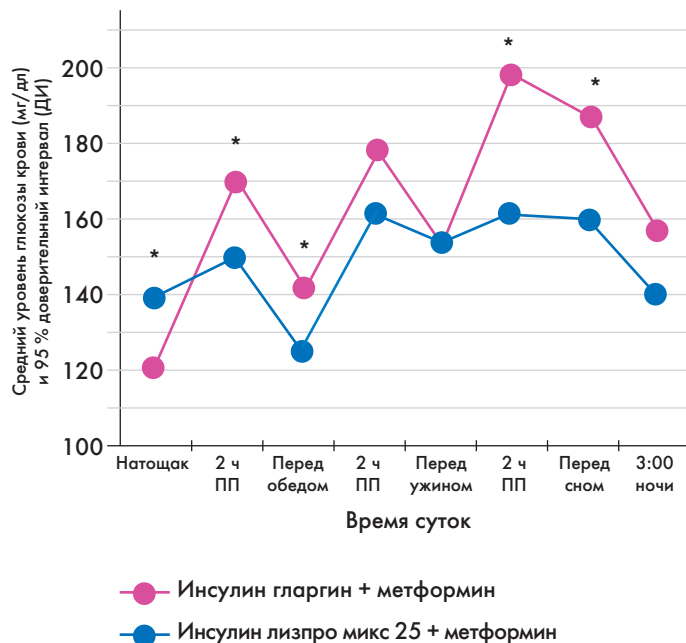


Рис. 3. Средние значения (95% доверительный интервал) показателей 8-точечных профилей глюкозы крови (ГК) в разных группах лечения. * $p < 0,05$.

исследования 29 пациентов потенциально могли получать терапию исследуемым препаратом с истекшим сроком годности. Удалось установить, что 67 из 95 пациентов, полностью завершивших участие в исследовании, не имели в своем распоряжении препаратов с истекшим сроком годности, и эти пациенты были включены в анализ эффективности.

Гликированный гемоглобин

В обеих группах лечения было отмечено достоверное снижение уровня HbA1c в конечной точке по сравнению с исходным ($p < 0,001$). Однако в группе лечения лизпро микс 25 снижение среднего (СО) показателя HbA1c было больше ($-1,3\%$ [1,0%] и $-0,9\%$ [0,9%]; $p = 0,003$), а среднее значение (СО) HbA1c в конечной точке было ниже по сравнению с группой лечения инсулином гларгином (7,4% [1,1%] и 7,8% [1,1%]; $p = 0,002$; табл. 2). Показатели HbA1c для групп пациентов с различной последовательностью лечения представлены на рис. 1. На фоне лечения лизпро микс 25 целевых показателей HbA1c $< 7,0\%$ удалось достичь у достоверно большего числа пациентов, чем при терапии инсулином гларгином (42% [30/71] и 18% [13/71]; $p < 0,001$; рис. 2).

Уровень глюкозы крови

При терапии исследуемыми комбинациями препаратов среднее значение ($\pm$ СО) уровня ГКН исходно составило $152,8 \pm 47,2$ мг/дл; средний уровень ГКН в конечной точке был достоверно

Таблица 2

Некоторые клинические характеристики (исходные и в конечной точке) пациентов из групп с различной последовательностью лечения				
Характеристика	Инсулин НПХ + метформин исходно	Инсулин лизпро микс 25 + метформин	Инсулин гларгин + метформин конечная точка	p
НbA1c*, %				
n	71	71	71	
среднее (CO)	8,7 (1,3)	7,4 (1,1)	7,8 (1,1)	0,002
Изменение НbA1c, %				
n	–	68	67	
среднее (CO)	–	–1,37 (1,01)	–0,93 (0,89)	0,003
ГКН*, мг/дл				
n	73	69	68	
среднее (CO)	152,8 (47,2)	139,3 (36,6)	123,9 (34,9)	<0,001
Изменение ГКН*, мг/дл				
n	–	68	68	
среднее (CO)	–	11,3 (44,5)	29,0 (47,4)	0,001
Общая частота эпизодов гипогликемии**				
n	105	100	101	
среднее (CO) эпизодов на 1 пациента за 30 дней	0,34 (0,81)	0,68 (1,38)	0,39 (1,24)	0,041
Частота ночных эпизодов гипогликемии**				
n	105	100	101	
среднее (CO), эпизодов на 1 пациента за 30 дней	0,27 (0,76)	0,14 (0,43)	0,24 (1,10)	0,788
Распространенность ночных эпизодов гипогликемии**				
n	97	97	97	
пациенты, n (%), с ≥1 эпизодом	16 (16)	11 (11)	12 (12)	0,845
Масса тела*, кг				
n	76	72	72	
среднее (CO)	90,5 (18,7)	93,0 (18,8)	93,1 (19,3)	0,006
Изменение массы тела*, кг				
n	–	72	72	
среднее (CO)	–	2,3 (4,0)	1,6 (4,0)	0,006
Доза инсулина*, ЕД/кг				
n	76	72	72	
среднее (CO)	0,39 (0,22)	0,62 (0,37)	0,57 (0,37)	<0,001

* Пациенты, включенные в анализ эффективности.

** Все рандомизированные пациенты.

ниже на фоне лечения инсулином гларгином ($123,9 \pm 34,9$ и $139,3 \pm 36,6$ мг/дл; $p < 0,001$; рис. 3). Средний уровень ГК ($\pm$ CO) в полдень перед приемом пищи был достоверно ниже на фоне лечения лизпро микс 25 ($130,6 \pm 36,8$ и $144,1 \pm 45,9$ мг/дл; $p = 0,033$). Несмотря на то что не было отмечено достоверных различий между группами лечения по уровню ППКГ днем через 2 ч после приема пищи, средние значения ($\pm$ CO) уровня ППКГ утром и вечером были достоверно ниже на фоне лечения лизпро микс 25 (утром $156,4 \pm 43,6$ и $171,1 \pm 44,9$ мг/дл, $p = 0,012$; вечером $164,8 \pm 42,5$ и

$193,8 \pm 51,0$ мг/дл, $p < 0,001$). На фоне применения лизпро микс 25 отмечалось достоверно менее выраженное повышение среднего уровня ($\pm$ CO) глюкозы крови после приема пищи утром ($16,9 \pm 47,0$ и $47,4 \pm 34,8$ мг/дл; $p < 0,001$) и вечером ($14,2 \pm 44,1$ и $45,9 \pm 41,3$ мг/дл; $p < 0,001$), (объединенные показатели утром и вечером: $15,7 \pm 33,1$ и $46,6 \pm 30,2$ мг/дл; $p < 0,001$), но не после дневного приема пищи, когда эти показатели достоверно не различались для лизпро микс 25 и инсулина гларгина ($33,5 \pm 59,8$ и $33,1 \pm 51,7$ мг/дл, соответственно; различия недостоверны).

Целевые показатели уровня ГК

Целевых показателей уровня ГКН удалось добиться у большего числа пациентов на фоне терапии инсулином гларгином, чем при лечении лизпро микс 25 (65% [44/68] и 45% [31/69]; $p=0,019$). Однако доля пациентов, у которых удалось достичь целевых показателей ППГК утром и вечером, была выше при применении лизпро микс 25, чем при лечении инсулином гларгином (80% [55/69] и 63% [43/68], $p=0,036$ для ППГК утром; 72% [50/69] и 43% [29/68], $p<0,001$ для ППГК вечером; см. рис. 2).

Гипогликемия

На фоне проводимой терапии ни у одного пациента не было отмечено тяжелой гипогликемии (определявшейся как потребность в посторонней помощи в связи с развитием гипогликемии, с которой пациент не может справиться самостоятельно). Во время лечения лизпро микс 25 у 57 пациентов был зарегистрирован 181 эпизод гипогликемии, тогда как на фоне терапии инсулином гларгином у 40 пациентов отмечено 87 эпизодов гипогликемии. При этом ночные эпизоды гипогликемии (в период между отходом ко сну и завтраком) во время лечения лизпро микс 25 были отмечены у 30 пациентов (всего 39 эпизодов), а на фоне терапии инсулином гларгином — у 28 пациентов (в сумме 63 эпизода). Общая частота возникновения гипогликемии была низкой в обеих группах, но оказалась выше при применении лизпро микс 25 (среднее [СО] 0,68 [1,38] и 0,39 [1,24] эпизодов на 1 пациента за 30 дней; $p=0,041$). Однако различия в частоте ночных эпизодов гипогликемии между лечебными группами в конечной точке отсутствовали (средняя распространенность: 11% [11/97] и 12% [12/97], различия не достоверны; средняя частота [СО]: 0,14 [0,43] и 0,24 [1,10] эпизодов на 1 пациента за 30 дней, различия недостоверны).

Масса тела и доза инсулина

Масса тела увеличилась по сравнению с исходной к моменту конечной точки как у пациентов, получавших лечение лизпро микс 25, так и инсулином гларгином. Хотя среднее значение ($\pm$ СО) массы тела пациентов, получавших терапию лизпро микс 25, в конечной точке было ниже ($93,0 \pm 18,8$ и $93,1 \pm 19,3$ кг; $p=0,006$), это различие не было клинически значимым (см. табл. 2). Средняя прибавка массы тела составила 2,8% и 2,9% от среднего значения исходной массы тела пациентов, получавших лечение лизпро микс 25 и инсулином гларгином, соответственно. Средняя суточная доза (СО) инсулина, зарегистрированная в конечной точке, составляла 0,62 (0,37) ЕД/кг для лизпро микс 25 и 0,57 (0,37) ЕД/кг для инсулина гларгина ($p<0,001$) соответственно. Средняя доза метформина на момент рандомизации

была одинаковой в обеих группах (1945 мг/сут в группе лечения лизпро микс 25 → инсулин гларгин и 1997 мг/сут в группе терапии инсулин гларгин → лизпро микс 25).

Нежелательные явления (НЯ), возникшие во время лечения

Среди 105 пациентов, рандомизированных в исследование, НЯ (одно или более) были отмечены во время лечения лизпро микс 25 у 66 пациентов и у 67 — во время терапии инсулином гларгином. Достоверных различий по частоте возникновения НЯ при лечении обоими препаратами выявлено не было. Наиболее частыми НЯ были артралгия (8,0% [16/201]), инфекции верхних дыхательных путей (7,5% [15/201]) и назофарингит (6,0% [12/201]). Не было отмечено различий между видами лечения ни по одному НЯ, и ни одно из НЯ не было расценено как связанное с инсулинотерапией. Во время вводного периода исследования у 1 пациента развился инфаркт миокарда, потребовавший госпитализации. Во время лечения лизпро микс 25 у 4 пациентов были отмечены НЯ, потребовавшие госпитализации: боль в груди ($n=1$), одышка ($n=1$), локализованная инфекция ($n=1$) и застойная сердечная недостаточность ($n=1$). Во время лечения инсулином гларгином 1 пациент был госпитализирован с угрожающим жизни желудочно-кишечным кровотечением. У одного пациента возник инфаркт миокарда в период лечения инсулином НПХ. Ни одно из этих явлений не было расценено как связанное с применением исследуемого препарата.

Обсуждение

В данном исследовании проведено сравнение изменений гликемии при применении инсулина лизпро микс 25 и инсулина гларгина. Использование лизпро микс 25 позволяло добиться более низких показателей HbA1c, увеличения процента лиц, достигших уровня HbA1c $<7,0\%$, способствовало меньшему подъему ППГК после завтрака и ужина и сопровождалось незначительным увеличением общей частоты гипогликемий и таким же количеством ночных эпизодов гипогликемии, как и при лечении инсулином гларгином. В конечной точке исследования среднее значение уровня HbA1c у пациентов, получавших лизпро микс 25, было ближе к целевому уровню ($<7\%$), рекомендованному Американской диабетической ассоциацией [1], чем у пациентов, получавших инсулин гларгин (7,37 и 7,80%; $p<0,001$). Данные исследования UKPDS, проведенного в Великобритании [18], позволяют предположить, что снижение уровня HbA1c на 1% сопровождается уменьшением обще-

го риска осложнений СД на 21%, в том числе частоты инфаркта миокарда — на 14%, микрососудистых осложнений — на 37% и смертности — на 14%. Таким образом, можно ожидать, что снижение уровня HbA1c на 1,32% и на 0,93%, отмеченное в данном исследовании у пациентов, получавших лизпро микс 25 и инсулин гларгин, соответственно, при условии сохранения подобных показателей приведет к снижению риска возникновения осложнений СД в будущем.

Пациентам, у которых не удается добиться адекватного контроля гликемии на фоне применения ПСП, обычно назначают инсулинотерапию, добавляя к пероральному препарату (препаратам) инъекцию базального инсулина один раз в сутки перед сном [4]. Однако результаты данного исследования демонстрируют преимущества альтернативной схемы инсулинотерапии — введения перед утранным и вечерним приемами пищи готовой инсулиновой смеси, содержащей быстродействующий аналог инсулина, предназначенный для контроля постпрандиальной гипергликемии, и базальный аналог инсулина. В исследовании у пациентов с СД 2 типа с неадекватным гликемическим контролем Bastyr с соавт. [19] сравнивали влияние различной комбинированной терапии (инсулин лизпро с глибуридом, метформин с глибуридом, НПХ с глибуридом) на уровень ГК натощак и после приемов пищи, а также на уровень HbA1c. Инсулин лизпро в комбинации с глибуридом обеспечивал более низкий уровень ППГК после пробного завтрака, чем инсулин НПХ в комбинации с глибуридом ($p=0,052$) или метформин в комбинации с глибуридом ($p=0,009$), а также более низкий уровень HbA1c по сравнению с инсулином НПХ с глибуридом или метформином с глибуридом ($p=0,003$ и $p=0,025$ соответственно).

Таким образом, оказалось, что эффективный контроль ППГК приводит к улучшению общего контроля гликемии, несмотря на повышенный уровень ГКН [19]. Результаты настоящего исследования согласуются с этими данными.

Результаты исследования, выполненного Riddle и соавт. [3], показали, что введение инсулина гларгина перед сном приводит к такому же уровню глюкозы плазмы крови натощак и показателю HbA1c в конечной точке, что и при введении перед сном инсулина НПХ. Хотя многие пациенты достигали уровня HbA1c < 7% при применении любого из этих препаратов инсулина (58,0% — при терапии инсулином гларгином и 57,3% — при введении инсулина НПХ), использование инсулина гларгина сопровождалось меньшей частотой ночных эпизодов гипогликемии [3]. В другой работе Fritsche с соавт. [2] сравнивали глимепирид в комбинации с инсулином гларгином, вводимым утром или перед сном, с инсулином НПХ, вводимым перед сном, у пациентов с СД 2

типа. Хотя уровень HbA1c снизился в обеих группах лечения, ни в одной из них не удалось достичь результата, сопоставимого с тем, о котором сообщали Riddle и соавт. [2] (при введении инсулина гларгина утром уровень HbA1c составил 7,8%; при введении его перед сном — 8,1%; при введении инсулина НПХ перед сном — 8,3%). Независимо от времени выполнения инъекции терапия инсулином гларгином реже приводила к возникновению ночных эпизодов гипогликемии, чем введение инсулина НПХ перед сном [3]. Результаты мета-анализа, проведенного Rosenstock с соавт. [20], не обнаружили различий между средними значениями уровней HbA1c в конечной точке при применении инсулина гларгина и инсулина НПХ (7,8% [1,3%] и 7,7% [1,2%] соответственно). Отличием настоящего исследования является то, что инсулин гларгин сравнивали не с инсулином НПХ, а с готовой смесью быстродействующего аналога инсулина.

Данное исследование проводилось до публикации результатов исследования Riddle с соавт. [3]. В отличие от этого исследования, в нашем исследовании не проводилось предусмотренной протоколом коррекции дозы инсулина для достижения целевых показателей гликемии у пациентов, поскольку оно планировалось как исследование, проводимое в условиях, имитирующих естественные клинические ситуации, когда нет жесткого алгоритма лечения и обязательная титрация дозы инсулина не проводится.

Таким образом, мы считаем, что результаты настоящего исследования в достаточной мере демонстрируют, каким образом следует использовать эти два препарата инсулинов в клинической практике. Кроме того, сложно проводить прямое сравнение настоящего исследования с исследованием Riddle с соавт. [3], поскольку целевой уровень ГКН, использовавшийся в нашем исследовании, был не таким низким (90–126 мг/дл и <100 мг/дл). Кроме того, Riddle и соавт. [3] использовали строгий алгоритм дозирования инсулина и проводили частую проверку соблюдения режима лечения. Указанные факторы могут обуславливать некоторые различия между результатами этих двух исследований.

В настоящем исследовании меньшая эффективность инсулина гларгина ближе к концу дня, по-видимому, привела к получению более высоких показателей ППГК после ужина по сравнению с применением лизпро микс 25, который вводился перед вечерним приемом пищи. Достоверно меньший подъем уровня глюкозы после завтрака и ужина показывает, что инсулин лизпро микс 25, в состав которого входит быстродействующий аналог инсулина, способен контролировать ППГК после приема пищи, перед которым он вводится. Вероятнее всего, что в развитии этого эффекта, а также в большем снижении HbA1c, на-

блюдавшемся в данном исследовании, важную роль играет инсулин лизпро — быстродействующий компонент этой смеси.

Ограничением настоящего исследования является его открытый дизайн. Однако физические характеристики использовавшегося в нем инсулина и соответствующее время инъекций затрудняют использование слепого метода. Другим ограничением данного исследования явилось исключение из анализа эффективности тех пациентов, которые потенциально могли получать препарат с истекшим сроком годности. Однако при включении этих пациентов в анализ эффективности его основные результаты не изменились (HbA1c 7,39% [1,13%] и 7,78% [1,16%]; $p < 0,001$). Хотя доза инсулина в конечной точке исследования была статистически достоверно выше при лечении лизпро микс 25, маловероятно, что разница в 4 единицы может полностью объяснить наблюдаемые различия по уровню HbA1c между группами лечения. Кроме того, возможно, что некоторые исследователи неохотно по-

вышали дозу инсулина гларгина из опасения вызвать ночную гипогликемию, поскольку на момент начала исследования этот препарат только недавно появился в продаже в США.

Заключение

В исследованной популяции пациентов с СД 2 типа применение лизпро микс 25 в сочетании с метформином позволило добиться более низкого уровня HbA1c, чем терапия инсулином гларгином в комбинации с метформином, обеспечить достижение целевого уровня HbA1c < 7,0% у большинства пациентов и способствовало меньшему подъему ППГК после завтрака и ужина при незначительном увеличении общей частоты эпизодов гипогликемии (но не ночных эпизодов гипогликемии). В настоящем исследовании введение лизпро микс 25 в комбинации с метформином оказалось эффективным вариантом лечения у пациентов с СД 2 типа, которым впервые назначена инсулиноterapia.

Литература

- Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25: 213-229.
- Fritsche A., Schweitzer M.A., Hating H.U., for the 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. // *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 952-959.
- Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J., for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. // *Diabetes Care*. 2003; 26: 3080-3086.
- Buse J. Combining insulin and oral agents. // *Am. J. Med.* 2000; 108: 23S-32S.
- Anderson J.H., Brunelle R.L., Koivisto V.A., et al., for the Multicenter Insulin Lispro Study Group. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. // *Diabetes*. 1997; 46: 265-270.
- Roach P., Trautmann M., Arora V., et al., for the Mix50 Study Group. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, Insulin Lispro Mix25 and Insulin Lispro Mix50. // *Clin. Ther.* 1999; 21: 523-534.
- Malone J.K., Wolthers T., Sun B., et al. Improvement in HbA1c in patients with type 2 diabetes with Humalog Mix 25 versus basal human insulin: A double-blind study // *J. Appl. Ther. Res.* 2004; 4: 19-25.
- Reviriego J., Herz M., Roach P., for the Humalog Mix25 Spanish Study Group. Improved glycaemic control without increased risk of hypoglycaemia with a 25% insulin/lispro 75% NPL mixture twice daily compared with NPH twice daily in patients with type 2 diabetes. // *J. Appl. Ther. Res.* 2004; 4: 3-9.
- Bolli G.B., Di Marchi R.D., Park G.D., et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42: 1151-1167. // *Diabetes Care*. 2000; 23: 1130-1136.
- Yki-Jarvinen H., Dressler A., Ziemer M., for the HOE901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. 2000; 23: 1130-1136.
- Bennett P.H. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Pickup J.C., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Vol. 1. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1991: 37-44.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use Good Clinical Practice Guideline: Consolidated Guideline. Ottawa, Ont: Health Canada, Therapeutic Products Programme; 1997. Catalogue no. H42-2/67-11-1997E.
- Lehmacher W. Analysis of the crossover design in the presence of residual effects. // *Stat. Med.* 1991; 10: 891-899.
- Koch G.G. The use of non-parametric methods in statistical analysis of the two-period change-over design. // *Biometrics*. 1972; 28: 577-584.
- Taulbee J.D. A note on the use of nonparametric methods in the statistical analysis of the two-period change-over design. // *Biometrics*. 1982; 38: 1053-1055.
- Nagelkerke N.J.D., Hart A.A.M., Oosting J. The two-period binary response cross-over trial. // *Biometric J.* 1986; 28: 863-869.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
- Bastyr E.J., Stuart C.A., Brodows R.G., et al., for the IOEZ Study Group. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. // *Diabetes Care*. 2000; 23: 1236-1241.
- Rosenstock J., Massi Benedetti M., Hating H.U., et al. Confirmed lower risk of hypoglycaemia with insulin glargine versus NPH insulin: A meta-analysis of 2304 patients with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. 2003; 46 (Suppl 2): A304.