

Базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир

¹Залевская А.Г., ²Вербовая Н.И., ³Родионова Т.И., ⁴Викулова О.К., ⁴Шестакова М.В.

¹ГОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова, городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

²ООО «Центр Диабет», Самара

³ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

⁴ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Цель. Сравнить эффективность двух различных режимов базальной инсулинотерапии аналогами инсулина человека гларгин (Лантус) 1 раз в сутки и детемир (Левемир) 2 раза в сутки по достижению целевого гликемического контроля — $HbA_{1c} < 7\%$ при отсутствии подтвержденных симптоматических гипогликемий.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в возрасте 40 — 75 лет с неудовлетворительным гликемическим контролем ($7\% \leq HbA_{1c} \leq 10,5\%$) на стабильной терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), ранее не получавшие инсулин. Рандомизация в соотношении 1:1 в группе лечения аналогами инсулина человека гларгин (один раз в сутки — во время ужина или перед сном) или детемир (2 раза в сутки — во время завтрака и перед ужином). Титрование дозы до достижения показателей глюкозы плазмы натощак (ГПН) $< 5,6$ ммоль/л в обеих группах лечения и глюкозы плазмы (ГП) до ужина $< 5,6$ ммоль/л — в группе детемира. Предшествующая терапия препаратами тиазолидиндионов отменялась, терапия препаратами секретогогов (сульфонилмочевина и глиниды) продолжалась или отменялась по решению исследователя, терапия метформином в постоянной дозе продолжалась в течение всего периода исследования. Продолжительность лечения — 24 недели.

Результаты. В исследование было рандомизировано 973 пациента: 486 — в группу гларгина и 487 — в группу детемира. Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 8,3$ года, соотношение мужчин и женщин — 54,7 / 45,3%, средний уровень HbA_{1c} при включении — $8,7 \pm 0,9\%$, длительность СД — $9,9 \pm 5,8$ лет. Первичной конечной точки — уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при отсутствии подтвержденных симптоматических гипогликемий достигли 130 пациентов (27,5%) в группе гларгина и 121 (25,6%) — в группе детемира (95% ДИ [-3,78%; 7,48%]), $HbA_{1c} < 7\%$: 44,1% — в группе гларгина и 47,8% — в группе детемира ($p=0,254$); уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$: 22,7% — на инсулине детемир и 16,5% — в группе гларгина ($p=0,017$). Средний уровень HbA_{1c} по окончании исследования составил $7,2 \pm 0,9\%$ в группе гларгина и $7,1 \pm 0,9\%$ — в группе детемира. Снижение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} отмечалось в обеих группах: $-1,46 \pm 1,09\%$ и $-1,54 \pm 1,11\%$ соответственно, межгрупповые различия статистически не значимы ($p=0,149$). В обеих группах были выявлены преимущества по отдельным вторичным конечным точкам.

Заключение. В исследовании было продемонстрировано, что при равной сахароснижающей эффективности и равной безопасности в отношении развития гипогликемических состояний аналог инсулина человека гларгин позволяет достичь целевых значений гликемии при однократном введении и меньшей дозе.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, базальная инсулиноterapia, аналоги инсулина человека гларгин и детемир, прямое сравнительное исследование

Basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and poor control of glycemia by oral hypoglycemic agents: results of direct comparative study of insulin analogs Lantus and Levemir

¹Zalenskaya A.G., ²Verbovaya N.I., ³Rodionova T.I., ⁴Vikulova O.K., ⁴Shestakova M.V.

¹I.P. Pavlov Sankt-Peterburg Medical University, City multi-field hospital № 2, Sankt-Peterburg

²Samara State Medical University, Diabet Centre, Samara

³V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov

⁴Endocrinological Research Centre

Aim. To compare efficiency of two regimes of basal therapy with human insulin analogs glargin (Lantus) once daily and detemir (Levemir) twice daily based on their hypoglycemic action ($HbA_{1c} < 7\%$) and the absence of verified symptomatic hypoglycemia.

Materials and methods. The study included patients aged 40-75 years with DM2 and poor control of glycemia ($7\% \leq HbA_{1c} \leq 10.5\%$) under stable therapy with oral hypoglycemic agents (OHA) in the absence of previous insulin therapy. They were randomized (1:1) into two groups one treated with glargin (at supper or at bedtime), the other with detemir (at breakfast and before supper). Dose titration continued until the plasma glucose (PG) level of 5.6 mmol/l was reached before breakfast in both groups and before supper (in group 2, detemir). Previous therapy with thiazolidindions was withdrawn while therapy with secretagogues (sulfonylurea and glinids) was either continued or discontinued at the investigator's discretion. Metformin therapy continued at a constant dose throughout the 24 week study period.

Results. A total of 973 patients were randomized between group 1 (glargin, $n=486$) and group 2 (detemir, $n=487$). Mean age of the patients was 58.4 ± 8.3 yr, men to women ratio 54.7/45.3%, mean HbA_{1c} level $8.7 \pm 0.9\%$, duration of DM 9.9 ± 5.8 yr. 130 (27.5%) patients in group 1 and 121 (25.6%) in group 2 achieved the primary end point ($HbA_{1c} < 7\%$) in the absence of verified symptomatic hypoglycemia (95% CI [-3.78%, 7.48%]);

$HbA_{1c} < 7\%$: 44.1% in group 1 and 47.8% in group 2 ($p=0.254$); $HbA_{1c} < 6.5\%$: 22.7% in group 2 and 16.5% in group 1 ($p=0.017$). Mean HbA_{1c} level after completion of the study was $7.2 \pm 0.9\%$ in group 1 and $7.1 \pm 0.9\%$ in group 2. In both groups it was lower than the initial value ($-1.46 \pm 1.09\%$ and $-1.54 \pm 1.11\%$). The intergroup differences were insignificant ($p=0.149$). Advantages of therapy were equally well-apparent with respect to selected secondary end points.

Conclusion. Viewed from the pharmacoeconomic standpoint, results of the study show that glargin and detemir are equally efficacious in terms of hypoglycemic effect and safe in terms of the risk of hypoglycemia but the former analog has some advantage over the latter because it permits to achieve the targeted level of glycemia after single daily injection at a lower dose.

Key words: type 2 diabetes mellitus, basal insulin therapy, insulin analogs glargin and detemir, direct comparative study

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, прежде всего вследствие высокой частоты развития и смертности от сосудистых осложнений. Хронические осложнения ведут не только к тяжелым человеческим страданиям и резкому снижению качества жизни, но и значительным экономическим затратам общества на лечение этих пациентов.

Основной стратегией, направленной на снижение частоты и тяжести диабетических осложнений, является интенсивный контроль и поддержание целевых значений гликемии. Однако, несмотря на активное развитие диабетологии в последние годы и огромное количество сахароснижающих препаратов, достижение компенсации метаболических нарушений у достаточно большой части больных СД2 остается труднодостижимой задачей. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что более 60% пациентов имеют неудовлетворительный контроль гликемии [1, 2]. По данным исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study), эффективность терапии любыми пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) снижается по мере увеличения длительности СД2: количество пациентов, достигающих целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в первые 3 года заболевания, — около 50%, а при длительности СД 9 лет не превышает 25% [3].

Современные международные [4–6] и российские [7] стандарты сахароснижающей терапии СД2 рекомендуют добавление базальной инсулинотерапии в качестве наиболее предпочтительной лечебной стратегии при неэффективности ПССП на самых ранних этапах заболевания.

Согласно консенсусу по коррекции гипергликемии при СД2 Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [4], базальная инсулинотерапия признана терапией первого ряда выбора при недостаточном контроле СД на фоне изменения образа жизни и терапии метформином, т.е. представляет собой:

- наилучшим образом доказанную, наиболее эффективную и экономически выгодную терапевтическую тактику для достижения целевых значений гликемии;
- терапия первого ряда алгоритма является оптимальной для большинства пациентов с СД2.

Консенсусом ADA и EASD (2008) особенно подчеркивается необходимость:

- своевременного назначения инсулинотерапии пациентам, у которых не достигнуты целевые значения гликемии;
- предпочтение при выборе терапии сахароснижающим препаратам, которые улучшают прогноз / обеспечивают дополнительные преимущества в снижении риска сосудистых осложнений.

Очевидные преимущества стратегии ранней коррекции гликемии при помощи инсулинотерапии продемонстрированы в исследовании UKPDS. Результаты 10-летнего проспективного наблюдения пациентов после окончания рандомизированной терапии в UKPDS, помимо доказанного снижения частоты микроангиопатий, выявили достоверное снижение риска инфаркта миокарда и смертности от любых причин в группе интенсивного гликемического контроля [8]. При этом преимущества интенсивного контроля СД с момента постановки диагноза в отношении долгосрочного прогноза клинических исходов сохранялись, несмотря на повышение уровня HbA_{1c} после окончания интенсивной

терапии — так называемый эффект «наследства» или «метаболической памяти».

Несмотря на широкий спектр неоспоримых преимуществ (наиболее быстрый сахароснижающий эффект, отсутствие верхнего лимита дозы, доказанная эффективность по снижению риска осложнений), прибегают к инсулинотерапии гораздо позднее, нежели в этом возникает необходимость. Более широко применение инсулинотерапии при СД2 препятствует ряд обстоятельств, связанных как с объективными причинами — риском побочных эффектов (гипогликемий и повышения веса), так и с устойчивым, в течение долгих лет сформированным предубеждением. Зачастую не только пациентами, но и врачами, инсулинотерапия воспринимается как некий итог, заключительный этап при длительной гипергликемии, не поддающейся коррекции другими средствами. Во многом это является причиной позднего назначения инсулина при СД2 и высокого риска развития осложнений.

В этой ситуации использование в качестве базальной инсулинотерапии аналогов инсулина длительного действия, ассоциированных с достоверным снижением риска гипогликемий по сравнению с традиционной терапией инсулином НПХ и удобных в применении, может стать принципиальным аргументом в пользу своевременной интенсификации терапии и достижения целевого контроля гликемии у наших пациентов.

Исследование L2T3 (Lantus versus Levemir Treat-To-Target Study) — «лечение до цели» аналогами инсулина Лантус и Левемир — международное, рандомизированное, открытое, сравнительное исследование в параллельных группах проводилось в 122-х центрах из 20-ти стран в период 2006–2008 гг. В России принимало участие 9 центров.

Цель исследования — сравнить эффективность двух различных режимов базальной инсулинотерапии аналогами инсулина гларгин (Лантус) 1 раз в сутки и детемир (Левемир) 2 раза в сутки по достижении целевого гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7\%$) при отсутствии гипогликемий.

Критерии включения

Пациенты с СД2 в возрасте 40–75 лет с длительностью СД не менее 1 года и неудовлетворительным гликемическим контролем ($7\% \leq HbA_{1c} \leq 10,5\%$) на стабильной терапии ПССП, обязательно включавшей метформин в дозе не менее 1000 мг/сутки, ранее не получавшие инсулин.

Дизайн исследования

По окончании фазы скрининга длительностью от 1 до 4 недель пациенты, соответствующие критериям участия в исследовании, рандомизировались в соотношении 1:1 в группы лечения аналогами инсулина гларгин (один раз в сутки) или детемир (2 раза в сутки). Продолжительность периода лечения — 24 недели.

В ходе рандомизации предшествующая терапия препаратами тиазолидиндионов отменялась, терапия препаратами секретагогов (сульфонилмочевина и глиниды) продолжалась в комбинации с инсулином или отменялась по решению исследователя в соответствии со специфическими для страны требованиями. Терапия метформином в постоянной дозе продолжалась в течение всего периода исследования. Изме-

Таблица 1

Анализ популяции исследования			
(n)	Гларгин	Детемир	Всего
Скринировано			1230
Рандомизировано	486	487	973
Рандомизированных и получавших лечение	478	486	964
МИТТ популяция (первичная точка)	473	472	945
СП популяция (первичная точка)	436	439	875
Анализ безопасности	478	486	964
Анализ качества жизни	451	460	911

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов			
Параметры	Гларгин n=478	Детемир n=486	Всего n=964
Возраст (лет)	58,7±8,5	58,0±8,0	58,4±8,3
Пол муж/жен (%)	57,3/42,7	52,1/47,9	54,7/45,3
Раса белая/черная/азиаты/другие (%)	77,0/2,5/16,1/4,4	78,6/1,2/16,5/3,8	77,8/1,9/16,3/4,1
Вес (кг)	83,0±16,2	84,8±17,9	83,9±17,1
ИМТ (кг/м ²)	29,7±4,7	30,6±4,9	30,1±4,8
Длительность СД (лет)	10,1±5,9	9,7±5,6	9,9±5,8
Длительность терапии ПССП (лет)	8,6±5,6	8,2±5,2	8,4±5,4
Пациенты с любыми диабетическими осложнениями (%)	54,2	49,8	52,0
Нейропатия (%)	28,0	25,3	26,7
Ретинопатия (%)	22,0	18,9	20,4
Нефропатия (%)	14,9	9,9	12,3
Микроальбуминурия, кол-во (n, %)	50/71 (70,4)	43/48 (89,6)	93/119 (78,2)
Макроальбуминурия, кол-во (n, %)	18/71 (25,4)	4/48 (8,3)	22/119 (18,5)
Макроангиопатии, кол-во (n, %)	84 (17,6)	79 (16,3)	163 (16,9)
Стенокардия, кол-во (n, %)	43/84 (51,2)	42/79 (53,2)	85/163 (52,1)
Инфаркт, кол-во (n, %)	25/84 (29,8)	21/79 (26,6)	46/163 (28,2)
Сердечная недостаточность, кол-во (n, %)	5/84 (6,0)	4/79 (5,1)	9/163 (5,5)
Инсульт, кол-во (n, %)	10/84 (11,9)	14/79 (17,7)	24/163 (14,7)
Периф. атеросклероз, кол-во (n, %)	17/84 (20,2)	15/79 (19,0)	32/163 (19,6)
Язвы стопы (%)	1,0	0,8	0,9
Ампутации (%)	-	0,2	0,1

Таблица 3

Сопутствующая терапия ПССП			
Препараты	Гларгин n=478	Детемир n=486	Всего n=964
Исходная			
Метформин (%)	100	100	100
Сульфонилмочевина (n, %)	410/85,8	417/85,8	827/85,8
Тиазолидиндионы (n, %)	74/15,5	89/18,3	163/16,9
Ингибиторы альфа-глюкозидазы (n, %)	32/6,7	28/5,8	60/6,2
Другие (n, %)	27/5,6	22/4,5	49/5,1
После рандомизации			
Метформин (%)	100	100	100
Сульфонилмочевина (n, %)	229/47,9	243/50,0	472/49,0
Ингибиторы альфа-глюкозидазы (n, %)	13/2,7	19/3,9	32/3,3
Другие (n, %)	17/3,6	12/2,5	29/3,0

Таблица 4

Анализ сахароснижающей эффективности

Параметры	Гларгин	Детемир	95% ДИ	p
Исходный HbA _{1c} (%)	8,7±0,9	8,7±0,9	-	1
Первичная точка (МИТТ популяция) (%)	27,5	25,6	1,85 (-3,78;7,48)	0,520
Первичная точка (СП популяция) (%)	28,4	26,2	2,24 (-3,66;8,15)	0,456
HbA _{1c} <6,5% (%)	16,5	22,7	-6,19 (-11,25;-1,14)	0,017*
Снижение уровня HbA _{1c} от исходного (%)	-1,46±1,09	-1,54±1,11	0,08 (-0,03;0,19)	0,149

* p<0,05.

ния в терапии ПССП в течение периода лечения не допускались.

Начальная доза препаратов инсулина составила 0,2 ЕД/кг массы тела/сутки для обоих препаратов.

Инсулин гларгин вводился один раз в сутки вечером во время ужина или перед сном. Инсулин детемир вводился 2 раза в сутки во время завтрака и перед ужином.

Режим титрования

Титрование дозы проводилось в соответствии с результатами самоконтроля гликемии каждые 2 дня до достижения показателей ГП натощак <5,6 ммоль/л в обеих группах лечения и ГП до ужина <5,6 ммоль/л на терапии инсулином детемир.

Критерии оценки эффективности

Первичная конечная точка: оценивалась по количеству пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}<7%, у которых в течение периода лечения не было зафиксировано подтвержденных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП≤3,1 ммоль/л.

Вторичные конечные точки: сравнить между 2 группами лечения:

- количество пациентов, достигших к концу периода лечения показателей HbA_{1c}<7% и <6,5%;
- изменения глюкозы плазмы натощак (ГПН), определяемой в центральной лаборатории, а также вариабельность гликемии натощак и динамику профилей гликемии (8 показателей в течение 24 часов) по данным самоконтроля;
- дозы инсулина;
- критерии отсутствия эффективности в достижении целевых показателей HbA_{1c};
- частоту гипогликемий: суммарную, симптоматических дневных/ночных, подтвержденных показателями ГП≤3,1 ммоль/л и ГП≤3,9 ммоль/л, а также частоту бессимптомных гипогликемий при ГП≤3,1 ммоль/л и тяжелых гипогликемий;
- оценить частоту нежелательных явлений (НЯ);
- изменения веса и индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и соотношения «объем талии / объем бедер» (ОТ/ОБ);
- оценить качество жизни и удовлетворенность лечением при помощи валидированных опросников.

Статистический анализ

Анализ эффективности терапии по первичной конечной точке проводился дважды: на так называемой модифицированной популяции всех леченных пациентов (modified «intent-to-treat», МИТТ) – все рандомизированные пациенты, получившие исследуемый препарат, которые соответствовали следующим критериям: 1) наличие как минимум одного результата HbA_{1c} на терапии и информацию по гипогликемиям, 2) HbA_{1c}>7%

по окончании терапии и отсутствие информации по гипогликемиям, 3) испытывали как минимум один эпизод подтвержденной симптоматической гипогликемии, но не имели результатов HbA_{1c} в течение периода лечения, и подтверждался на популяции пациентов, следовавших протоколу. Популяция «согласно протоколу» (СП) являлась подмножеством популяции МИТТ, из которой были исключены пациенты с большими нарушениями протокола (нарушения протокола, влияющие на оценку первичной конечной точки). Анализ безопасности проводился у всех рандомизированных пациентов, получавших лечение, анализ качества жизни – у всех пациентов, заполнивших валидированные опросники. Количество пациентов, включенных в анализ эффективности терапии, оценку безопасности и качества жизни, представлено в таблице 1.

Результаты исследования

В исследование было включено 1230 пациентов (в России – 85 пациентов), из них 973 рандомизировано, 964 (99,1%) – рандомизировано и получали лечение (в России – 67 пациентов) (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 58,4±8,3 года, соотношение мужчин и женщин – 54,7/45,3%, средний уровень HbA_{1c} – 8,7±0,9%, длительность СД – 9,9±5,8 лет. Достоверных различий между группами по основным демографическим и клиническим характеристикам выявлено не было (табл. 2).

Сопутствующую сахароснижающую терапию метформином получали 100% пациентов, средняя доза метформина составила 2000 мг/сут в обеих группах. Из 827 пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины при включении в исследование, продолжили терапию после рандомизации 472 пациента (49,0%). Терапия тиазолидиндионами отменялась до или в ходе рандомизации до назначения инсулина, согласно протоколу исследования. Структура сопутствующей терапии ПССП представлена в таблице 3.

Анализ сахароснижающей эффективности

Первичная точка: по окончании периода лечения первичной конечной точки (HbA_{1c}<7% при отсутствии подтвержденных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП≤3,1 ммоль/л) достигли 130 пациентов (27,5%) в группе гларгина и 121 (25,6%) в группе детемира (95% ДИ [-3,78%;7,48%]) в популяции МИТТ. Равная сахароснижающая эффективность аналогов инсулина по первичной точке была подтверждена на СП популяции: 28,4% в группе гларгина против 26,2% в группе детемира (95% ДИ [-3,66%;8,15%]). Межгрупповые различия были статистически незначимы, p=0,520 и 0,456 соответственно (табл. 4).

Вторичные точки: уровня HbA_{1c}<7% достигло одинаковое количество пациентов: 44,1% в группе гларгина и 47,8% в группе детемира (p=0,254); уровня HbA_{1c}<6,5%: 22,7% на инсулине детемир и 16,5% в группе гларгина (p=0,017) (табл. 4). Средний уровень HbA_{1c} по окончании исследования составил 7,2±0,9% в группе гларгина и 7,1±0,9% в группе детемира. Снижение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c}=8,7±0,9 от-

Таблица 5

Частота гипогликемий				
Вид гипогликемии	Гларгин n=478	Детемир n=486	Всего n=964	p
	количество пациентов (%)			
Бессимптомные	70 (14,6)	70 (14,4)	140 (14,5)	0,915
Все симптоматические	267 (55,9)	273 (56,2)	540 (56,0)	0,921
с глюкозой плазмы <3,9 ммоль/л	231 (48,3)	242 (49,8)	473 (49,1)	0,649
с глюкозой плазмы <3,1 ммоль/л	143 (29,9)	162 (33,3)	305 (31,6)	0,254
Дневные симптоматические	218 (45,)	243 (50,0)	461 (47,8)	0,172
с глюкозой плазмы <3,9 ммоль/л	184 (38,5)	211 (43,4)	395 (41,0)	0,120
с глюкозой плазмы <3,1 ммоль/л	102 (21,3)	129 (26,5)	231 (24,0)	0,058
Ночные симптоматические	139 (29,1)	142 (29,2)	281 (29,1)	0,962
с глюкозой плазмы <3,9 ммоль/л	122 (25,5)	124 (25,5)	246 (25,5)	0,998
с глюкозой плазмы <3,1 ммоль/л	74 (15,5)	79 (16,3)	153 (15,9)	0,742
Все тяжелые гипогликемии	14 (2,9)	12 (2,5)	26 (2,7)	0,660
Дневные тяжелые гипогликемии	6 (1,3)	8 (1,6)	14 (1,5)	0,612
Ночные тяжелые гипогликемии	10 (2,1)	6 (1,2)	16 (1,7)	0,297

мечалось в обеих группах: $-1,46 \pm 1,09\%$ и $-1,54 \pm 1,11\%$ соответственно, межгрупповые различия статистически незначимы ($p=0,149$).

Снижение средних значений ГПН отмечалось в обеих группах пациентов, однако изменения по сравнению с исходным уровнем были достоверно лучше в группе гларгина: $6,0 \pm 1,3$ ммоль/л при исходном $9,5 \pm 2,3$ ммоль/л; $3,5 \pm 2,5$ ммоль/л против $6,6 \pm 1,8$ ммоль/л при исходном $9,8 \pm 2,4$ ммоль/л; $3,2 \pm 2,5$ ммоль/л в группе детемира, различия между группами $p < 0,001$ (95% ДИ $-13,64, -6,55$). При этом вариабельность гликемии натощак (в течение 4-х дней до визита) между группами достоверно не различалась. С другой стороны, снижение средней ГП по данным 8-точкового суточного профиля были, напротив, достоверно лучше в группе детемира: $-52,4 \pm 43,2$ мг/дл по сравнению с $-46,2 \pm 47,7$ мг/дл в группе гларгина, $p < 0,001$, преимущественно вследствие лучших показателей гликемии перед обедом и перед сном за счет второй инъекции детемира утром.

Частота гипогликемий

Симптоматические гипогликемии в течение периода лечения были зарегистрированы у 55,9% пациентов в группе гларгина и у 56,2% пациентов в группе детемира, что составило $7,50 \pm 14,04$ и $8,87 \pm 18,40$ случаев/пациента/год соответственно. В большинстве случаев это были гипогликемии с уровнем ГП $< 3,9$ ммоль/л. Симптоматические гипогликемии с уровнем ГП $< 3,1$ ммоль/л развились у 29,9% и 33,3% пациентов. Средняя частота тяжелых гипогликемий составила 2,7%: у 14 пациентов (2,9%) в группе гларгина и у 12 пациентов (2,5%) в группе детемира. Достоверных различий по суммарной частоте и количеству гипогликемий различных градаций между группами выявлено не было (табл. 5) за исключением дневных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП $< 3,1$ ммоль/л, частота которых в пересчете на количество случаев/пациента/год была достоверно реже в группе гларгина: $1,06 \pm 3,13$ по сравнению с $1,64 \pm 5,42$ в группе детемира, $p=0,046$.

Дозы инсулина

Начальная доза инсулина между группами гларгина и детемира достоверно не различалась и составила $16,4 \pm 3,5$

и $16,7 \pm 4,0$ Ед/сут соответственно. В течение периода лечения дозы увеличивались в обеих группах, преимущественно в первые 12 недель терапии. Конечная доза инсулина была достоверно выше в группе детемира: $76,5 \pm 50,5$ Ед/сут по сравнению с $43,5 \pm 29,0$ Ед/сут в группе гларгина, $p < 0,001$.

Вес и ИМТ

Показатели веса и ИМТ увеличились по сравнению с исходными значениями в обеих группах: $1,40 \pm 0,14$ кг в группе гларгина против $0,63 \pm 0,14$ кг, $p < 0,001$ [95% ДИ 0,38; 1,16] в группе детемира, ИМТ: $0,5 \pm 1,1$ кг/м² против $0,2 \pm 1,1$ кг/м², $p < 0,001$ [95% ДИ 0,12; 0,41] соответственно. Достоверных различий в показателях ОТ и соотношения ОТ/ОБ между группами выявлено не было. Уровень АД и липидный спектр крови в обеих группах значимо не изменялся.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни проводилась при помощи заполнявшихся пациентами валидированных опросников удовлетворенности лечением и качества жизни DTSQs и DTSQc, а также шкалы «Страха развития гипогликемии» (Fear of hypoglycemia score) и опросников симптомов диабета DSC-R (в отдельных странах) в начальный период, на 4-й и 12-й неделе лечения и на последнем визите.

По окончании периода лечения выявлено повышение удовлетворенности пациентов лечением и качеством жизни в целом, с лучшими показателями в группе гларгина, которые были статистически значимы. Опросник DTSQs: сумма баллов увеличилась с $25,9 \pm 7,5$ до $31,1 \pm 5,8$ по сравнению с группой детемира — с $25,3 \pm 7,5$ до $29,3 \pm 7,0$, $p < 0,001$, опросник DTSQc: $14,3 \pm 5,0$ против $12,1 \pm 6,9$ баллов, $p < 0,001$. Возможной причиной наблюдаемых различий был более удобный режим однократных инъекций гларгина.

Анализ безопасности

Частота любых НЯ между группами гларгина и детемира достоверно не различалась и составила: 55,2% и 52,7% соответственно, из них возможная связь с препаратом исследования отмечалась в 5,2% случаев в группе гларгина и у 10,7% пациентов в группе детемира.

Из 964-х рандомизированных и получавших лечение пациентов 893 завершили протокол полностью. Преждевременно закончили участие в исследовании: 22 пациента (4,6%) в группе гларгина и 49 пациентов (10,1%) в группе детемира, из них вследствие развития НЯ: 7 (1,5%) и 22 (4,5%) пациента соответственно. Среди НЯ, послуживших причиной выбывания из исследования, только 1 случай в группе гларгина и 20 из 22-х в группе детемира были связаны с препаратом исследования.

Обсуждение результатов

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность терапии аналогами инсулина гларгин (Лантус) 1 раз в сутки и детемир (Левемир) 2 раза в сутки по достижению целевого гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7\%$) при отсутствии гипогликемий. Выбор для сравнения двух различных режимов базальной инсулинотерапии был обусловлен следующими обстоятельствами.

Гларгин является аналогом базального инсулина человека длительного действия, обладающим 24-часовым профилем действия без выраженного пика [10] и с момента одобрения FDA (Food and Drug Administration, США) в 2000 г. сертифицирован для применения однократно в сутки. Клиническая эффективность терапии гларгином 1 раз в сутки, позволяющая достигать эквивалентного с инсулином НПХ гликемического контроля при достоверно меньшем риске гипогликемий была доказана во многих клинических исследованиях.

При сравнении с НПХ, вводимым перед сном, инсулин гларгин при однократном дневном введении ассоциируется с меньшим риском развития ночной гипогликемии (12,6% и 28,8%; $p=0,011$) [9]. Исследование «Лечение до цели» показало, что добавление гларгина при неэффективности ПССП позволяет безопасно достигать $HbA_{1c} < 7\%$, вызывая меньшее развитие ночной гипогликемии по сравнению с инсулином НПХ [10]. Достоверное снижение риска развития гипогликемий при одинаковом количестве пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$, было подтверждено результатами метаанализа 4-х исследований, включавшим более 2000 пациентов. Исследование показало, что терапия инсулином гларгин при однократном дневном введении по сравнению с одно- или двукратным дневным назначением НПХ значительно снижает риск развития суммарной симптоматической (54,2% против 61,2%, $p=0,0006$), ночной (28,4% против 38,2%, $p < 0,0001$), любой тяжелой (1,4% против 2,6%, $p=0,04$) и тяжелой ночной (0,7% против 1,7%, $p=0,02$) гипогликемии, в том числе риск ночных гипогликемий у пациентов с целевым контролем $HbA_{1c} < 7\%$ (39% против 49%, $p < 0,01$) [11].

Детемир является новым аналогом базального инсулина, присутствующим на рынке с 2006 г., сертифицированным для применения 1 или 2 раза в сутки. Детемир обладает средней длительностью действия в диапазоне от 5,7 часов в самой низкой дозе до 23,2 часов в самой высокой дозе [12]. В дозе 0,2–0,4 Ед/кг/сут детемир показывает более чем 50% своего максимального действия от 3–4-х до 14-ти часов после введения дозы [13].

Было проведено несколько сравнительных исследований однократного введения инсулина детемир и инсулина НПХ [13, 15]. В одном из них при равной сахароснижающей эффективности средний уровень HbA_{1c} по окончании терапии составил 7,4% в обеих группах, у 34–55% пациентов потребовалась вторая инъекция детемира вследствие гипергликемии перед ужином или ночной гипогликемии [15].

В исследовании Hermansen К. с соавт. терапия детемиром два раза в день (в сравнении с НПХ два раза в день) одинаково снижала уровень HbA_{1c} при более низком риске развития гипогликемий [14].

Таким образом, для прямого сравнительного исследования аналогов инсулина L2T3 был выбран двукратный режим введения детемира.

В 2008 г. были опубликованы результаты большого прямого сравнительного клинического исследования Rosenstock J. и соавт., в котором, в отличие от L2T3, оценивалась эффективность аналогов инсулина гларгин и детемир в режиме однократных инъекций в сутки [16]. В исследование было включено 582 пациента с СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии на терапии ПССП: исходный уровень HbA_{1c} составил 8,6%. Инсулины титровались до достижения ГП натощак $\leq 6,0$ ммоль/л. В качестве конечных точек оценивали изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с базальным, а также количество пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7\%$, в том числе без гипогликемий. По исходным демографическим и клиническим характеристикам пациенты в исследовании Rosenstock J. и соавт. практически не отличались от когорты L2T3. Результаты исследования показали равную эффективность гларгина и детемира: уровень HbA_{1c} снизился до 7,1 и 7,2% соответственно, ГП натощак — с 10,8 до 7,0 и 7,1 ммоль/л, уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 35% пациентов в группе гларгина и 33% — в группе детемира при одинаковом количестве гипогликемий (6,2 против 5,8 событий/пациента/год). Однако только 45% пациентов в группе детемира завершили исследование на одной инъекции инсулина в сутки и у 55%, соответственно, потребовалось добавление второй инъекции детемира вследствие гипергликемии перед ужином.

Результаты исследования L2T3 по сравнению базальной инсулинотерапии аналогами инсулина гларгин 1 раз в сутки и детемир 2 раза в сутки во многом подтвердили данные предшествующего исследования Rosenstock J. и соавт. В целом была продемонстрирована равная эффективность препаратов, в том числе по первичной конечной точке — количеству пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при отсутствии подтвержденных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП $\leq 3,1$ ммоль/л: 28,4 и 26,2% пациентов, $p=0,456$. Профиль безопасности инсулинов также не различался: достоверных различий по количеству любых и серьезных НЯ, суммарной частоте и количеству тяжелых и ночных гипогликемий между группами гларгина и детемира выявлено не было за исключением дневных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП $< 3,1$ ммоль/л, частота которых в пересчете на количество случаев/пациента/год была достоверно реже в группе гларгина: $1,06 \pm 3,13$ по сравнению с $1,64 \pm 5,42$ в группе детемира, $p=0,046$.

В обеих группах были выявлены преимущества по отдельным вторичным конечным точкам. На терапии детемиром отмечались лучшие показатели достижения $HbA_{1c} < 6,5\%$, снижения уровня гликемии плазмы по данным 8-разового суточного профиля и меньшая прибавка веса. В группе гларгина — более выраженное снижение гликемии плазмы натощак, меньшее количество дневных симптоматических гипогликемий с уровнем ГП $< 3,1$ ммоль/л, лучшие показатели качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением.

Средняя доза инсулина была достоверно выше в группе детемира: 76,5 Ед по сравнению с 43,5 Ед в группе гларгина. т.е. для достижения равного гларгину сахароснижающего эффекта на терапии детемиром требовалось в среднем на 33 Ед (76%) инсулина больше, потребность в пересчете на кг/массы тела 0,5 и 0,9 Ед/кг/сут, $p < 0,001$. Эти различия в дозах инсулинов подтверждают результаты предыдущих исследований [12, 14, 16].

Таким образом, при равной сахароснижающей эффективности и равной безопасности в отношении развития гипогликемических состояний аналог инсулина человека длительного действия гларгин позволяет достичь целевых значений гликемии при однократном введении и меньшей дозе.

Литература

1. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care*. – 2004. – 27. – P. 17–20.
2. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA*. – 2004. – 291. – P. 335–342.
3. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: prospective requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. – 1999. – 281. – P. 2005–2012.
4. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the study of diabetes // *Diabetes care*. – 2008. – 31. – P. 1–11.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008 // *Diabetes care*. – 2008. – 31(suppl 1). – S12–S54.
6. Guideline for management of postmeal glucose // International Diabetes Federation. – 2007. – Available at: <http://www.idf.org>.
7. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009.
8. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 359. – P. 1577–1589.
9. Yki-Jarvinen H. 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. – P. 1130–1136.
10. Riddle M. 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. – P. 3080–3086.
11. Rosenstock J. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – 28. – P. 950–955.
12. Plank J. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of a long-acting insulin analog detemir // *Diabetes Care*. – 2005. – 28. – P. 1107–1112.
13. European Public Assessment Report, LEVEMIR, EMEA 2004, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>.
14. Hermansen K., Davies M., Derezinski T. et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – 29. – P. 1269–1274.
15. Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P. et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes // *Clin. Ther.* – 2006. – 28. – P. 1569–1581.
16. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2008. – 51. – P. 408–416.

Залевская Алсу Гафуровна

к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Вербовая Нэлли Ильинична
Родионова Татьяна Игоревнад.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ООО «Центр Диабет», Самара
профессор, ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов**Викуллова Ольга Константиновна**к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна

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