

Перехід з інсуліну НПХ на інсулін гларгін 300 Од/мл покращує глікемічний контроль і знижує ризик гіпоглікемії: результати багаточентрового проспективного спостережного дослідження

Б. Вольник, Д. Віза, Т. Щепанік, А. Сита, Т. Клупа

Резюме

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу — основна причина захворюваності та смертності в усьому світі, що становить суттєву проблему для громадського здоров'я. Значна частка пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримують терапію інсуліном, не досягає цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), що зрештою збільшує ризик довгострокових мікросудинних і макросудинних ускладнень. Застосування нових препаратів інсуліну, включно з аналогами базального інсуліну другого покоління, такими як інсулін гларгін 300 Од/мл (Gla-300), може бути одним з потенційних варіантів покращення контролю цукрового діабету у таких пацієнтів. У кількох опублікованих рандомізованих контрольованих дослідженнях оцінювалася клінічна ефективність Gla-300, здебільшого в порівнянні з інсуліном гларгіном 100 Од/мл, а також інсуліном деглудек. Однак обсяг інформації щодо ефективності Gla-300 в умовах реальної практики, коли пацієнти переходять безпосередньо з базального людського інсуліну нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ), обмежений. Основна мета цього дослідження полягала в оцінці ефективності Gla-300, що визначалася як відсоток учасників зі зниженням HbA1c $\geq 0,5$ % через 6 місяців після переходу з інсуліну НПХ, у учасників з ЦД 2 типу. Вторинні цілі включали оцінку безпеки на основі відсотку пацієнтів, які зазнали ≥ 1 епізоду, і кількості епізодів гіпоглікемії за категоріями: важкі, з клінічними проявами, підтвержені з клінічними проявами, денні або нічні, зміна маси тіла і дози інсуліну. В цілому 6-місячний період спостереження завершили 469 учасників. Середній рівень HbA1c на вихідному рівні становив 9,19 %. Відсоток учасників з покращенням рівня HbA1c на $\geq 0,5$ % в порівнянні з вихідним рівнем становив 71,7 % через 6 місяців. Через 3 і 6 місяців середній рівень HbA1c знизився на 0,77 % ($\pm 0,98$) і 1,01 % ($\pm 1,12$) відповідно ($p < 0,00001$ в порівнянні з вихідним рівнем), в той час як глікемія натщесерце знизилася на 32 мг/дл і 37 мг/дл відповідно ($p < 0,00001$ в порівнянні з вихідним рівнем). Протягом 6 місяців спостереження спостерігалася помірна збільшення доз як Gla-300, так і інсулінів короткої дії, коли такі застосовувалися. Відсоток учасників з ≥ 1 випадком гіпоглікемії протягом попередніх 4 тижнів значно знизився у порівнянні з вихідним рівнем до 3-го і 6-го місяців, як і частка учасників з гіпоглікемією з клінічними проявами вночі ($p < 0,00001$ у порівнянні з вихідним рівнем). Жоден учасник не мав гіпоглікемії тяжкого ступеня після переходу на Gla-300. Маса тіла, окружності талії і стегон, а також співвідношення талії і стегон істотно не змінилися. На закінчення, це велике проспективне спостережне дослідження продемонструвало, що перехід з інсуліну НПХ на Gla-300 призвів до значущого покращення рівня HbA1c лише за помірного підвищення дози інсуліну, зниження ризику гіпоглікемії і відсутності збільшення маси тіла.

Б. Вольнік (B. Wolnik)

Гданський медичний університет,
кафедра гіпертонії і діабетології,
Гданськ, Польща

Д. Віза (D. Wiza)

Познанський медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини та діабетології,
Познань, Польща

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу — основна причина захворюваності та смертності в усьому світі, що становить суттєву проблему для громадського здоров'я. Оптимізація контролю рівня глюкози в крові, особливо у пацієнтів, які отримують терапію інсуліном, — складне завдання, оскільки для цього потрібно компенсувати й зрівноважити зниження глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) з потенційним збільшенням ризику гіпоглікемії. Гіпоглікемія вважається основною перешкодою для досягнення оптимального контролю при інсулінотерапії ЦД 2 типу [1]. Щоб уникнути гіпоглікемії, пацієнти з ЦД 2 типу, які отримують інсулін, можуть навмисно підтримувати рівень глюкози в плазмі вище за рекомендовані значення [2, 3]. Значна частка пацієнтів з ЦД 2 типу не досягає цільових рівнів HbA1c [4–7], що зрештою збільшує ризик довгострокових мікросудинних і макросудинних ускладнень. Також вважається, що страх перед гіпоглікемією сприяє субоптимальному контролю рівня глюкози [8].

Використання нових, більш безпечних аналогових препаратів інсуліну може бути одним з потенційних підходів до покращення рівня HbA1c без збільшення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримують інсулін. Перехід з базального людського інсуліну нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ) на аналоги базального інсуліну першого покоління тривалої дії значно знижує ризик гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу [9]. Крім того, було показано, що використання аналогів базального інсуліну другого покоління, що мають безпикові фармакокінетичні профілі й більшу тривалість дії, додатково знижує ризик гіпоглікемії [10, 11]. Проте в жодному дослідженні не оцінювалася ефективність базальних інсулінів другого покоління в реальній практиці у пацієнтів, які перейшли з НПХ на базальний людський

інсулін. Вирішення цієї проблеми мало б чимале клінічне значення, оскільки в багатьох країнах, включно із Польщею, інсулін НПХ досі широко використовується.

Мета дослідження

Первинна ціль цього дослідження полягала в оцінці ефективності інсуліну гларгіну 300 Од/мл (Gla-300) в учасників з ЦД 2 типу, які раніше отримували терапію інсуліном НПХ в центрах лікування цукрового діабету в Польщі. Клінічна ефективність визначалася як відсоток учасників зі зниженням HbA1c $\geq 0,5$ % через 6 місяців після переходу на Gla-300. Вторинні цілі включали оцінку зміни рівня HbA1c порівняно з вихідним рівнем через 3 і 6 місяців, відсоток учасників, які досягли індивідуально визначених цільових показників HbA1c, рівень глюкози в крові натщесерце, середнє значення показника самоконтролю рівня глюкози в крові (СКРГК) за сімома пунктами, дозу інсуліну і масу тіла. Безпеку також оцінювали як вторинну кінцеву точку за відсотком учасників з ≥ 1 подією і числом гіпоглікемічних подій за категоріями: з клінічними проявами, підтверджені з клінічними проявами (якщо рівень глюкози в крові $\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл)), тяжкого ступеня (тобто вимагали допомоги інших із введенням вуглеводів або глюкагону чи застосування інших коригувальних дій), добові (час пробудження) і нічні (під час сну).

Матеріали і методи

Умови проведення дослідження

Дослідниками, що брали участь, були діабетологи, які регулярно лікують пацієнтів з ЦД 2 типу в центрах/клініках лікування цукрового діабету, які погодилися з принципами протоколу дослідження.

Т. Щепанік (T. Szczepanik)

Лікарня ім. Старкевича, Онкологічний диспансер
Заглембе, Домброва-Гурнича, Польща

А. Сита (A. Syta)

Санofi-Авентіс Польща, відділ з медичних питань,
Варшава, Польща

Т. Клупа (T. Klupa)

Ягеллонський університет, Медичний колегіум,
кафедра захворювань обміну речовин,
Краків, Польща

У кожному центрі до дослідження включали послідовних пацієнтів, які відповідали критеріям участі, доти, доки не було досягнуто цільової кількості учасників 500 осіб.

Реєстрацію проводили відповідно до принципів, встановлених 18-ю Всесвітньою медичною асамблеєю (Гельсінкі, 1964 р.), включно з усіма наступними поправками. Реєстрація також відповідала всім міжнародним керівним принципам і національним законам і правилам Польщі, а також будь-яким застосовним керівним принципам. Спонсор («Санofi-Авентіс Польща») забезпечив всі необхідні регуляторні подання (наприклад, схвалення експертної ради/незалежного етичного комітету) відповідно до місцевих правил, включи із тими, що стосуються захисту даних.

Таблиця 1. Схема розподілу учасників

Учасники	n
Включені до дослідження	499
Завершили 6 місяців спостереження	469
Припинили участь (не оцінювалися через 3 та (або) 6 місяців)	30
Невідома причина припинення участі	19
Неповні дані на вихідному рівні	13
Втрата зв'язку під час подальшого спостереження	7
Перейшли на інший інсулін	2
Смерть	1
Неефективність	1

Відповідність вимогам

Пацієнти, які відповідали критеріям участі в дослідженні, досягли віку ≥ 18 років, мали ЦД 2 типу і були переведені на Gla-300 з інсуліну НПХ у складі наступних режимів лікування: базальні + пероральні протидіабетичні засоби (ППДЗ), базальні/болюсні засоби (болюсний зі звичайним людським інсуліном або аналогом), або готова суміш звичайних людських інсулінів (що містять НПХ як базальний компонент). Попереднє лікування інсуліном НПХ мало тривати не менше 6 місяців з використанням режимів базального, базального/болюсного або готової суміші звичайних людських інсулінів. Попереднє лікування інсуліном НПХ мало тривати не менше 6 місяців. Пацієнти також повинні були пройти нещодавню оцінку рівня HbA1c протягом 4 тижнів до включення,

що мала становити $\geq 8\%$ під час лікування інсуліном НПХ. Всі пацієнти дали згоду на участь у цьому спостережному дослідженні. Критеріями невключення були ЦД 1-го типу, участь в іншому клінічному дослідженні паралельно або протягом останніх 3 місяців, алергія на інсулін гларгін, відмова пацієнта від співпраці (на думку дослідника), поточне або попереднє зловживання наркотичними речовинами або алкоголем протягом попередніх 2 років та вагітність.

Оцінка даних

Дані про пацієнтів збирали на вихідному рівні та через 3 і 6 місяців (± 2 тижні) після включення до дослідження. Демографічні дані включали вік, стать, масу тіла, зріст, артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ), окружності талії і стегон (використовувалися для розрахунку співвідношення талії і стегон (Т : С)), рівень освіти і місце проживання. Також були отримані дані про клінічні характеристики, включно із завершенням навчання із самопомоги при цукровому діабеті, участю в регулярних фізичних вправах, застосуванням індивідуально підібраного раціону харчування, участю в СКРГК, режимом інсулінотерапії, анамнезом ЦД 2 типу, який призвів до призначення інсуліну, попереднім лікуванням ППДЗ й інсуліном до початку терапії Gla-300 (включно із типом режиму: базальний, базальний/болюсний або суміш інсулінів) і поточним лікуванням, призначеним після переходу на інсулін Gla-300, включно із використанням інсуліну короткої дії та ППДЗ.

Проаналізовані параметри включали зміну маси тіла, окружності талії і стегон в порівнянні з вихідним рівнем через 3 і 6 місяців (± 2 тижні). Крім того, за той же період часу були оцінені зміни параметрів ефективності, включно з HbA1c й глікемією натщесерце (на основі лабораторних показників або профілю СКРГК, що складається з сімох або меншої кількості пунктів, наданих учасником). Реєстрували кількість епізодів гіпоглікемії з клінічними проявами, підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами (≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л)), важкої, денної або нічної гіпоглікемії протягом 4-тижневих періодів до початку Gla-300 і під час оцінки через 3 і 6 місяців. Протягом 6-місячного

Таблиця 2. Характеристика учасників

Стать	
Чоловіки, n (%)	222 (47,3)
Жінки, n (%)	247 (52,7)
Вік (роки), середнє значення \pm СВ	64,8 \pm 9,1
Зріст (см), середнє значення \pm СВ	167 \pm 9
Маса тіла (кг), середнє значення \pm СВ	90,8 \pm 17,4
ІМТ (кг/м ²), середнє значення \pm СВ	32,5 \pm 5,7
Співвідношення Т/С, середнє значення \pm СВ	0,99 \pm 0,09
Артеріальний тиск (мм рт. ст.), середнє значення	139/80
Тривалість ЦД 2 типу (роки), середнє значення \pm СВ	14,4 \pm 7,7
Навчання із самодопомоги при цукровому діабеті з моменту встановлення діагнозу*, n (%)	
Індивідуально	304 (65)
В групі	84 (18)
Самонавчання	112 (24)
Відсутнє	56 (12)
Індивідуально підібраний раціон харчування при цукровому діабеті, n (%)	
Так	178 (38)
Ні	291 (62)
Регулярні фізичні вправи (\geq 30 хвилин, чотири рази на тиждень), n (%)	
Так	80 (17)
Ні	389 (83)
СКРГК, n (%)	
Так	403 (86)
Ні	66 (14)
Місце проживання, n (%)	
Столиця воєводства	113 (24)
Інше місто	211 (45)
Село	145 (31)
Рівень освіти, n (%)	
Університет	56 (12)
Старша школа	286 (61)
Початкова школа	127 (27)
Режим інсуліну НПХ, n (%)	
Базальний	130 (28)
Базально-болюсний	331 (70)
Готова суміш звичайних людських інсулінів	8 (2)

Примітки: * — Могли реєструватися кілька варіантів. ІМТ — індекс маси тіла; НПХ — нейтральний протамін Хagedорна; СВ — стандартне відхилення; СКРГК — самоконтроль рівня глюкози в крові; ЦД — цукровий діабет; Т/С — співвідношення талії і стегон.

До переходу середня доза інсуліну НПХ тривалої дії становила 38 Од (\pm 22), середня доза інсуліну короткої дії становила 32 Од (\pm 20), а середня загальна доза інсуліну становила 61 Од (\pm 32). Метформін одночасно отримували 67,6 % учасників (середня добова доза: 2370 \pm 770 мг), тоді як 13,2 % отримували препарати сульфонілсечовини. Менш часто використовувані ППДЗ включали інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (6,6 %), інгібітори альфа-глюкозидази (2,3 %), інгібітори дипептидилпептидази-4 (1,5 %), тіазолідиніони (0,9 %) й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (0,2 %).

періоду спостереження також були зібрані дані про всі небажані явища (НЯ) і серйозні небажані явища (СНЯ), включно з оцінкою ступеня тяжкості, зв'язку з лікуванням Gla-300 і результатами.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз зібраних даних проводився з використанням описових показників відповідно до заздалегідь розробленого плану статистичного аналізу. Безперервні змінні були описані числом пацієнтів, середнім значенням \pm СВ, медіаною і діапазоном. Для категоріальних змінних були визначені абсолютні і процентні частоти. Для перевірки відмінностей у значеннях між вихідним рівнем і через 3 й 6 місяців був застосований парний двобічний t-критерій Стьюдента. Для непараметричних змінних використовувався критерій χ^2 -квадрат.

Результати

Популяція пацієнтів

Дослідження проводили в 51 центрі лікування цукрового діабету та клініках діабетології в Польщі (хоча три центри не включали учасників). Загалом було включено 499 пацієнтів, які відповідали критеріям, з яких 469 завершили 6-місячне спостереження під час лікування Gla-300. Схема розподілу учасників наведена в таблиці 1. Тридцять учасників, які не були оцінені протягом 3 та (або) 6 місяців, не були включені до статистичного аналізу. Характеристики 469 учасників, які завершили 6-місячне подальше спостереження, представлені в таблиці 2.

HbA1c, глікемія натщесерце і щоденний рівень глюкози в крові

В аналізі первинної кінцевої точки 71,7 % учасників досягли зниження рівня HbA1c на $\geq 0,5$ % порівняно з вихідним рівнем до 6 місяців після переходу з інсуліну НПХ на Gla-300. Через 6 місяців відповідно спостерігали значущі зниження середнього рівня HbA1c на 0,7 % ($\pm 0,98$) та 1,01 % ($\pm 1,12$) ($p < 0,00001$ у порівнянні з вихідним рівнем) і глікемії натщесерце на 32 мг/л і 37 мг/дл ($p < 0,00001$ у порівнянні з вихідним рівнем). Крім того, протягом 6 місяців спостереження відзначалося послідовне зниження середніх значень глікемії в щоденному профілі (таблиця 3).

Оскільки збір даних щодо глікемічного профілю не був обов'язковим і був наданий тільки для 44,8 % учасників в різні моменти часу, ці дані не були проаналізовані статистично.

Коригування лікування цукрового діабету під час спостереження

До переходу на Gla-300 через неконтрольований рівень HbA1c (≥ 8 %) всі пацієнти, включені до дослідження, отримували інсулін НПХ, (включно з НПХ, що є базальним компонентом препарату готової суміші) з супутнім введенням ППДЗ або без нього.

Таблиця 3. HbA1c та глікемія (вимірювання профілю натщесерце і добового профілю)

Показник, середнє значення (СВ)	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
HbA1c (%)	9,19 (1,11)	8,38 (1,12)*	8,17 (1,17)*
Глікемія (мг/дл)			
Натщесерце	178 (46)	146 (38) *	141 (41)*
Після сніданку	199 (55)	168 (44)	166 (42)
Перед обідом	174 (54)	146 (43)	146 (45)
Після обіду	210 (64)	183 (51)	178 (48)
Після вечері	177 (51)	155 (51)	152 (46)
Перед сном	189 (57)	158 (49)	156 (45)

Примітки: * — $p < 0,00001$ в порівнянні з вихідним рівнем. СВ — стандартне відхилення.

Такий покращений контроль глікемії досягався лише при помірному підвищенні доз як Gla-300, так і інсулінів короткої дії протягом 6-місячного періоду спостереження, зі збільшенням загальної дози інсуліну на 13 % порівняно з вихідним рівнем. Маса тіла, окружності талії і стегон, а також співвідношення Т/С істотно не змінилися. Важливим відкриттям було те, що число учасників з ≥ 1 епізодом гіпоглікемії значно зменшилося через 3 і 6 місяців порівняно з 4-тижневим періодом до включення, як і частота гіпоглікемії з клінічними проявами вночі. Важливо відзначити, що за весь період спостереження не було зареєстровано жодного випадку гіпоглікемії тяжкого ступеня.

Одним з небагатьох попередніх досліджень, в яких повідомлялося про прямиї перехід з інсуліну НПХ на Gla-300, принаймні, у підгрупі учасників, було проспективне спостереження багатоцентрове дослід-

ження, що проводили Seufert та співавт. [12]. Пацієнти були переведені з поточного базального інсуліну на Gla-300 через недостатній контроль глікемії або через розвиток гіпоглікемії. Базальними інсулінами на вихідному рівні були інсулін гларгін 100 (53,0 %), інсулін НПХ (21,9 %), інсулін детемір (13,7 %) або інші інсуліни (%). В аналізі первинної кінцевої точки 27 % пацієнтів досягли цільового рівня глюкози в плазмі крові натщесерце (ГПН) < 110 мг/дл через 12 місяців. Крім того, 54 % пацієнтів досягли комбінованої кінцевої точки ГПН < 110 мг/дл або індивідуального цільового рівня HbA1c. Найвище досягнення комбінованої цілі спостерігали у пацієнтів, які перейшли з інсуліну детемір (63,5 %) або інсуліну НПХ (59,0 %). Знизилася частота гіпоглікемії, особливо нічних епізодів, в той час як відбулися лише незначні зміни у масі тіла. Доза Gla-300 збільшилася з 0,30 Од/кг/добу на вихідному рівні до 0,36 Од/кг/добу на 12-му місяці.

В цілому, Seufert та співавт. показали загальні тенденції, аналогічні тенденціям в цьому дослідженні, зі значним зниженням рівня HbA1c, зниженням частоти гіпоглікемії, відсутністю значного збільшення маси тіла і лише незначним збільшенням дози інсуліну. Однак основна відмінність полягала в тому, що в попередньому дослідженні основна увага приділялася пацієнтам, які отримували тільки базальний інсулін (у комбінації з пероральними засобами), тоді як в наше дослідження також включалися пацієнти, які отримували базальний і прандіальний інсуліни. Крім того, пацієнти, включені в дослідження Seufert та співавт., були неоднорідними щодо пероральних засобів і базальних інсулінів, що застосовувалися на вихідному рівні, при цьому лише невелика частка пацієнтів отримувала інсулін НПХ.

Аналогічним чином, Gupta та співавт. повідомляли про вплив переходу на інсулін гларгін 300 з інших базальних інсулінів на клінічні результати у пацієнтів з ЦД 2 типу [13]. Це було ретроспективне спостережне дослідження з використанням даних карток пацієнтів, отриманих в результаті опитування лікарів, частина якого стосувалася переходу на лікування Gla-300 з лікування

іншим базальним інсуліном. Добова доза базального інсуліну була значно нижчою після переходу на лікування Gla-300 з лікування іншим базальним інсуліном (0,73 Од/кг у порівнянні з 0,58 Од/кг). Середній рівень HbA1c був значно нижчим після переходу, ніж до нього (-0,95 процентних пунктів). Частота гіпоглікемічних подій на пацієнторік була значно нижчою (відносний ризик 0,17). На жаль, досліджувана група була дуже неоднорідною за етнічною приналежністю, способом лікування та використанням базальним інсуліном. Порівняння з нашим дослідженням не має особливого сенсу, оскільки пацієнти, які перейшли на гларгін 300 з інсуліну НПХ, не були включені до аналізу. Крім того, популяція дослідження характеризувалася значно вищим ІМТ порівняно з нашою.

Протягом 6-місячного періоду спостереження спостерігалось помірне підвищення доз як Gla-300, так і інсулінів короткої дії, при цьому загальна доза інсуліну збільшилася на 13 % порівняно з вихідним рівнем (таблиця 4). Відносне зниження рівня HbA1c порівняно зі збільшенням дози Gla-300 представлено на рисунку 1. Введення ППДЗ дещо знизилось під час дослідження (таблиця 5).

Зміна ІМТ й співвідношення Т/С

Маса тіла, окружності талії і стегон, а також співвідношення Т/С істотно не змінилися під час спостереження (таблиця 6).

Гіпоглікемія

Число учасників з ≥ 1 денним або нічним епізодом гіпоглікемії протягом попередніх 4 тижнів значно знизилось у порівнянні з вихідним рівнем через 3 і 6 місяців, як і число учасників з гіпоглікемією з клінічними проявами вночі ($p < 0,00001$ у порівнянні з вихідним рівнем) (таблиця 7). Про випадки гіпоглікемії тяжкого ступеня не повідомлялося після переходу на Gla-300. Спостерігалася незначуща тенденція до зниження частоти підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами вночі в порівнянні з вихідним рівнем. Частота гіпоглікемії з клінічними проявами та підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами вночі була знижена через 6 місяців у порівнянні з вихідним рівнем на 43 % і 18 % (NS) відповідно (таблиця 8).

Безпека

Тридцять сім НЯ були зареєстровані у 29 учасників, з яких 11 були СНЯ. За оцінкою дослідника, 4 НЯ мали важкий ступінь, 25 НЯ були середньої тяжкості та 8 НА мали легкий ступінь. Одне СНЯ призвело до смерті через гостру судинну недостатність. Інший учасник помер через прогресування раку через 4 місяці після включення до дослідження. Оскільки для цього пацієнта не було оцінки через 3 місяці після включення, пацієнт вважався втраченим для подальшого спостереження, і про явище не повідомлялося як про СНЯ. Жоден із зареєстрованих випадків НЯ не розглядався як пов'язаний із введенням Gla-300.

Обговорення

Це дослідження спрямоване на оцінку ефективності переходу з базального інсу-

ліну НПХ на Gla-300 в реальній практиці у пацієнтів з ЦД 2 типу. Наскільки нам відомо, це перше велике проспективне спостережне дослідження, присвячене цій проблемі. Ми виявили, що перехід з інсуліну НПХ на Gla-300 призвів до значущого зниження рівня HbA1c на 1,01 % через 6 місяців порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 4. Gla-300, дози інсуліну короткої дії та загальні дози інсуліну під час спостереження

Доза інсуліну (Од), середнє значення (СВ)	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
Gla-300	26 (11)	29 (12)	31 (13)
Інсулін короткої дії (звичайний людський або аналог)	44 (22)	47 (23)	48 (25)
Усього	61 (32)	67 (34)	69 (35)

Примітки: Gla-300 — інсулін гларгін 300 Од/мл; СВ — стандартне відхилення.

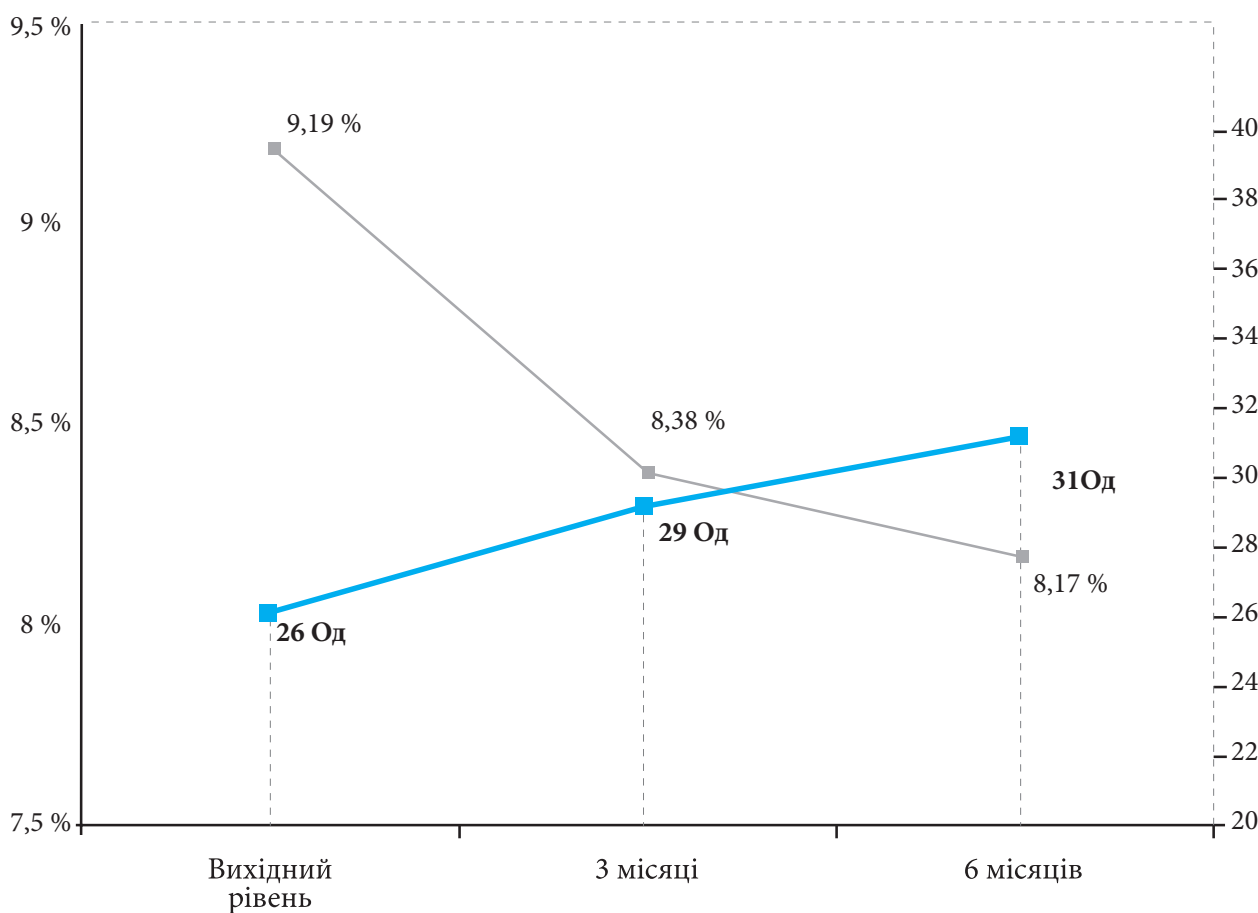


Рис. 1. Відносні зміни рівня HbA1c порівняно з дозою Gla-300 у популяції дослідження

Примітки: Синя лінія: дози гларгіну 300 на вихідному рівні, через 3 місяці й 6 місяців. Сіра лінія: значення HbA1c на вихідному рівні, через 3 місяці й 6 місяців.

Таблиця 5. Зміна супутнього застосування перорального протидіабетичного засобу під час спостереження

Пацієнти, n (%)	Перед переходом	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
Метформін	317 (67,6)	311 (66,3)	308 (65,7)	308 (65,7)
Метформін в комбінації	10 (2,1)	14 (3,0)	11 (2,3)	12 (2,6)
Препарати сульфонілсечовини	62 (13,2)	50 (10,7)	49 (10,4)	44 (9,4)
Інгібітори альфа-глюкозидази	13 (2,8)	11 (2,3)	9 (1,9)	10 (2,1)
Інгібітори ДПП-4	12 (2,6)	7 (1,5)	4 (0,9)	4 (0,9)
Інгібітори SGLT-2	31 (6,6)	34 (7,2)	32 (6,8)	36 (7,7)
Тіазолідиніони	4 (0,9)	3 (0,6)	4 (0,9)	6 (1,3)
Агоністи рецептора GLP-1	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0

Примітки: DPP-4 — дипептидилпептидаза-4; GLP-1 — глюкагоноподібний пептид-1; ППДЗ — пероральний протидіабетичний засіб; SGLT-2 — натрій-глюкозний котранспортер 2-го типу.

Таблиця 6. Зміна маси тіла, ІМТ, окружностей талії і стегон, а також співвідношення Т/С під час спостереження

Показник, середнє значення (СВ)	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
Маса тіла (кг)	90,8 (17,4)	90,7 (17,3)	90,5 (17,2)
ІМТ (кг/м ²)	32,5 (19,0)	32,5 (19,0)	32,5 (19,0)
Талія (см)	110 (15)	109 (15)	109 (15)
Стегна (см)	111 (14)	111 (14)	112 (14)
Співвідношення Т/С	0,99 (0,09)	0,98 (0,08)	0,98 (0,08)

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; СВ — стандартне відхилення; Т/С — співвідношення талії і стегон.

Нідвегі та співавт. проводили 6-місячне проспективне багатоцентрове неінтервенційне спостережне непорівняльне дослідження, що оцінювало ефективність Gla-300 при використанні у складі базальної/болюсної терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу [14]. Пацієнти, які переходили з базальної/болюсної терапії на основі людського інсуліну на лікування на основі Gla-300/інсуліну глулізину, вважалися такими, що

відповідали критеріям для участі. У порівнянні з вихідним рівнем після 6 місяців терапії HbA1c знизився на 1,36 % без збільшення маси тіла, в той час як загальна доза інсуліну помірно збільшилася на 9 %, що було повністю результатом підвищення дози Gla-300. Середнє число випадків гіпоглікемії на одного пацієнта на рік знизилося з 9,76 до дослідження на 2,3 в порівнянні з вихідним рівнем до 6-го місяця.

Таблиця 7. Пацієнти з ≥ 1 епізодом гіпоглікемії протягом 4 тижнів, що передували вихідному рівню, і оцінки через 3 і 6 місяців

Пацієнти, n/всього (%)	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
Пацієнти з гіпоглікемією	115/469 (24,5)	66/469 (14,1) [^]	61/469 (13,0) ^{**}
Тяжкого ступеня*			
День	2/115 (1,7)	0	0
Ніч	3/115 (2,6)	0	0
З клінічними проявами*			
День	69/115 (60,0)	44/66 (66,7)	41/61 (67,2)
Ніч	76/115 (66,1)	18/66 (27,3) ^{**}	9/61 (14,8) ^{**}
Підтверджена з клінічними проявами*			
День	50/115 (43,5)	46/66 (69,7)	50/61 (82,0)
Ніч	47/115 (40,9)	17/66 (25,8) ^{^^}	17/61 (27,9) ^{***}

Примітки: * — загальне число пацієнтів з гіпоглікемією при кожній оцінці використовувалося як знаменник для розрахунку відсотків; [^] — $p < 0,0001$, ^{**} — $p < 0,00001$, ^{**} — $p < 0,0407$ і ^{***} — $p < 0,0880$ у порівнянні з вихідним рівнем (критерій χ^2 -квадрат).

Таблиця 8. Число епізодів гіпоглікемії з клінічними проявами і підтверджених епізодів гіпоглікемії з клінічними проявами на пацієнта (середнє значення \pm СВ) серед пацієнтів з ≥ 1 епізодом гіпоглікемії протягом 4 тижнів, що передували вихідному рівню, і оцінки через 3 й 6 місяців

Гіпоглікемія	Вихідний рівень	3-й місяць	6-й місяць
3 клінічними проявами			
День	2,5 (1,8)	2,2 (1,3)	2,3 (1,5)
Ніч	2,3 (2,0)	1,8 (1,0)	1,3 (0,7)*
Підтверджена з клінічними проявами			
День	1,8 (1,0)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)
Ніч	1,7 (0,9)	1,9 (1,0)	1,4 (0,6)*

Примітки: СВ — стандартне відхилення.
*— Н/3 (t-критерій).

Наприклад, EDITION 1 було багатоцентровим відкритим дослідженням в паралельних групах за участю пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували поточну базальну терапію інсуліном гларгіном 100 Од/мл або інсуліном НПХ разом з інсулінами під час їжі [16]. Учасники були рандомізовані в групи ін'єкцій Gla-300 або інсуліну гларгіну 100 Од/мл один раз на добу. Наприкінці періоду спостереження зниження HbA1c було еквівалентним між режимами, але менша кількість учасників повідомили про одне або декілька підтверджених або тяжких нічних гіпоглікемічних явищ між 9-м тижнем і 6-м місяцем прийому Gla-300. Однак, на відміну від нашого дослідження, добова доза базального інсуліну в дослідженні EDITION 1 збільшилася з 0,67 Од/кг/добу до 0,97 Од/кг/добу через 6 місяців. Дози інсуліну під час прийому їжі трохи збільшилися в перші 2 тижні, але після цього не змінювалися в порівнянні з вихідним рівнем. Крім того, на відміну від цього дослідження, у дослідженні EDITION 1 повідомлялося про збільшення маси тіла на 0,9 кг в обох групах лікування. Ця відмінність може пояснюватися дуже жорсткими правилами поступового добору доз в дослідженні EDITION 1 порівняно з більш гнучким підходом до поступового добору доз, прийнятим в реальній практиці. Однак глікемічний контроль в кінці нашого дослідження (середній рівень HbA1c: 8,17 %) аж ніяк не був оптимальним, і для досягнення терапевтичних цілей знадобилися б ще більш високі дози Gla-300. Іншими факторами, що потенційно сприяють відмінностям в дозі інсуліну

і результатах щодо маси тіла між EDITION 1 і цим дослідженням, є значно вищий ІМТ (36,6 проти 32,5 кг/м² відповідно) і значно вища загальна добова доза інсуліну на вихідному рівні (126,3 Од проти 61,0 Од відповідно).

Pettus та співавт. нещодавно подали звіт про цікаве дослідження, в якому застосовувались звичайні та передові аналітичні підходи для моделювання, прогнозування та порівняння частоти гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували Gla-300 або аналоги базального інсуліну першого покоління (інсулін гларгін 100 Од/мл або інсулін детемір) або другого покоління (інсулін деглудек), використовуючи велику базу даних з реальної клінічної практики [17]. Аналіз показав, що частота випадків гіпоглікемії тяжкого ступеня була приблизно на 50 % нижчою при застосуванні Gla-300 порівняно з інсуліном гларгіном 100 Од/мл або інсуліном детемір у осіб, які раніше не отримували терапію інсуліном, і на 30 % нижчою порівняно з інсуліном детемір у пацієнтів, які перейшли з базального інсуліну. Як і в нашому дослідженні, цей аналіз показав зниження ризику гіпоглікемії при застосуванні Gla-300, але більш детальні порівняння неможливі через відмінності в дизайні досліджень і відсутність пацієнтів, які отримували інсулін НПХ у дослідженні Pettus та співавт.

Такі дані в цілому узгоджуються з цим дослідженням. Однак потрібно підкреслити, що Hidvegi та співавт. включали популяцію, яка була однорідною щодо типів інсуліну і моделі терапії, використовуваної на вихідному рівні. Навпаки, хоча всі учасники нашого дослідження отримували інсулін НПХ, він використовувався в різних типах режиму і в поєднанні з різними прандіальними інсулінами.

Інші доступні дані, що порівнюють Gla-300 з інсуліном НПХ, забезпечують несуперечливі результати щодо ризику гіпоглікемії, але відмінні результати щодо HbA1c. У нещодавньому мережевому метааналізі Freemantle та співавт. встановили, що в порівнянні з інсуліном НПХ Gla-300 забезпечував порівнянну зміну рівня HbA1c і маси тіла при значно більш низькій частоті нічної гіпоглікемії (відношення ризиків: 0,18; 95 % довірчий інтервал: від 0,05 до 0,55) [15]. Вплив на ризик гіпоглікемії відповідав нашим висновкам. Відсутність впливу

на HbA1c можна пояснити включенням в мережевий метааналіз тільки рандомізованих контрольованих досліджень, більшість з яких проводилося за дизайном «коригування до цільової величини». Навпаки, це дослідження ґрунтувалося на використанні двох послідовних методів лікування.

Важко безпосередньо порівнювати наші дані з даними попередніх досліджень ефективності та безпеки Gla-300, оскільки в більшості попередніх звітів цей засіб порівнювався з інсуліном гларгіном 100 Од/мл або іншими аналогами інсуліну. Однак, незважаючи на відмінності в дизайні досліджень, наше дослідження потрібно обговорювати в контексті окремих попередніх аналізів.

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що, хоча існують переконливі докази того, що перехід з інсуліну НПХ на Gla-300 у пацієнтів з ЦД 2 типу знижує ризик гіпоглікемії, не викликаючи збільшення маси тіла, дані рандомізованих контрольованих досліджень суперечливі щодо покращення рівня HbA1c. Бракує проспективних спостережних даних з реальної практики, що порівнювали б клінічну ефективність інсуліну НПХ з такою у Gla-300, що частково розглядається в нашому дослідженні.

Висновки

Це велике проспективне спостережне дослідження показує, що прямий перехід з інсуліну НПХ на Gla-300 призводить до значного покращення контролю цукрового діабету (як відображено рівнем HbA1c) і зменшення числа пацієнтів, які зазнають ≥ 1 епізоду гіпоглікемії, без збільшення маси тіла, що досягається за рахунок лише помірної підвищення дози інсуліну. Gla-300 — безпечний і ефективний варіант лікування у пацієнтів з ЦД 2 типу, яким не вдається досягти контролю за допомогою інших інсулінів.

Доступність даних

Повідомляю, що дані, що підтверджують висновки дослідження, можна отримати за запитом. Щоб зробити запит на отримання даних, читачі повинні зв'язатися зі мною безпосередньо як з автором, що відповідає за листування.

Інформація щодо внеску авторів

Б. Вольнік, Д. Віза, Т. Щепаник, А. Сита і Т. Клупа отримали винагороди/гонорари за діяльність від імені Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Bioton, Polfa Tarchomin, Servier, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Roche та Abbott. А. Сита був співробітником компанії «Санофі-Авентіс» під час проведення дослідження. Спонсор не відіграв жодної ролі в призначенні лікування, прийнятті рішень про дозування або ідентифікації пацієнтів під час дослідження.

Конфлікти інтересів

Автори заявляють, що конфлікт інтересів відсутній.

Слова подяки

Дослідження проведено за фінансової підтримки компанії «Санофі-Авентіс». Автори вдячні всім лікарям і пацієнтам, які взяли участь у цьому дослідженні.

Вперше опубліковано: B. Wolnik, D. Wiza, T. Szczepanik, A. Syta, T. Klupa, "Switching from Neutral Protamine Hagedorn Insulin to Insulin Glargine 300 U/mL Improves Glycaemic Control and Reduces Hypoglycaemia Risk: Results of a Multicentre, Prospective, Observational Study", Journal of Diabetes Research, vol. 2020, Article ID 8751348, 8 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8751348>

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. E. R. Seaquist, J. Anderson, B. Childs et al., "Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 5, pp. 1384-1395, 2013.
2. T. Kunt and F. J. Snoek, "Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 63, pp. 6-10, 2009.
3. P. E. Cryer, S. N. Davis, and H. Shamon, "Hypoglycemia in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1902-1912, 2003.
4. B. Bohn, W. Kerner, J. Seufert et al., "Trend of antihyperglycaemic therapy and glycaemic control in 184,864 adults with type 1 or 2 diabetes between 2002 and 2014: analysis of real-life data from the DPV registry from Germany and Austria," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 115, pp. 31-38, 2016.
5. M. M. Bala, E. Placzekiewicz-Jankowska, W. Lesniak et al., "Leczenie i spełnianie celów leczenia u polskich chorych na cukrzycę typu 2 od ponad 10 lat - wyniki badania ARE-TAEUS2-Grupa," *Endokrynologia Polska*, vol. 65, no. 3, pp. 158-168, 2014.

5. C. C. Cowie, "Diabetes diagnosis and control: missed opportunities to improve health: the 2018 Kelly West Award Lecture," *Diabetes Care*, vol. 42, no. 6, pp. 994-1004, 2019.
6. K. J. Lipska, X. Yao, J. Herrinet et al., "Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006-2013," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 4, pp. 468-475, 2017.
7. L. Leiter, J. Yale, J. Chiasson, S. Harris, P. Kleinstiver, and L. Sauriol, "Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management," *Diabetes*, vol. 29, pp. 186-192, 2005.
8. P. Rys, P. Wojciechowski, A. Rogoz-Sitek et al., "Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus," *Acta Diabetologica*, vol. 52, no. 4, pp. 649-662, 2015.
9. J. Goldman and J. R. White Jr., "New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus," *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 49, no. 10, pp. 1153-1161, 2015.
10. R. Ritzel, R. Roussel, A. Giacari, J. Vora, C. Brulle-Wohlhueter, and H. Yki-Järvinen, "Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITON clinical studies in people with type 2 diabetes," *Diabetes, Obesity & Metabolism*, vol. 20, no. 3, pp. 541-548, 2018.
11. J. Seufert, A. Fritsche, H. Anderten, K. Pegelow, S. Pscherer, and M. Pfohl, "Switching to Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) Improves Glycemic Control and Reduces Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) on Basal Insulin Supported Oral Therapy," vol. 67, 78th Scientific Sessions of American Diabetes Association, 2018, (Poster 1020-P).
12. S. Gupta, H. Wang, N. Skolnik et al., "Treatment dosing patterns and clinical outcomes for patients with type 2 diabetes starting or switching to treatment with insulin glargine (300 units per milliliter) in a real-world setting: a retrospective observational study," *Advances in Therapy*, vol. 35, no. 1, pp. 43-55, 2018.
13. T. Hidvegi and P. Stella, "Effectiveness of Insulin Glargine 300 U/mL Used as a Part of Basal Bolus Therapy in People with T2DM-TOUJEO 6M. Real World Data from Hungary," 78th Scientific Sessions of American Diabetes Association, 2018, (Poster 1049-P).
14. N. Freemantle, E. Chou, C. Frois et al., "Safety and efficacy of insulin glargine 300 U/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 6, no. 2, article e009421, 2016.
15. M. C. Riddle, G. B. Bolli, M. Ziemien, I. Muehlen-Bartmer, F. Bizet, and P. D. Home, "New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITON 1)," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 10, pp. 2755-2762, 2014.
16. J. Pettus, R. Roussel, F. L. Zhou et al., "Rates of hypoglycemia predicted in patients with type 2 diabetes on insulin glargine 300 U/mL versus first and second-generation basal insulin analogs: the real-world LIGHTNING study," *Diabetes Therapy*, vol. 10, no. 2, pp. 617-633, 2019.

Switching from neutral protamine hagedorn insulin to insulin glargine 300 u/ml improves glycaemic control and reduces hypoglycaemia risk: results of a multicentre, prospective, observational study

B. Wolnik, D. Wiza, T. Szczepanik, A. Syta, T. Klupa

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major cause of morbidity and mortality worldwide and is an important public health issue. A significant proportion of insulin-treated patients with T2DM do not reach target glycated haemoglobin (HbA1c) values, which ultimately increases their risk of long-term microvascular and macrovascular complications. One potential option to improve diabetes control in these patients may be the use of new insulin formulations including second-generation basal insulin analogues such as insulin glargine 300 U/mL (Gla-300). Several published randomised controlled trials have assessed the clinical effectiveness of Gla-300, mostly versus insulin glargine 100 U/mL as well as insulin degludec. However, there is limited information about the real-world effectiveness of Gla-300 when patients are transitioned directly from neutral protamine Hagedorn (NPH) human basal insulin. The primary objective of this study was to evaluate the effectiveness of Gla-300, defined as the percentage of participants with an HbA1c reduction of $\geq 0.5\%$, 6 months after switching from NPH insulin, in participants with T2DM. Secondary objectives included the safety assessment based on the percentage of patients experiencing ≥ 1 episodes and the number of hypoglycaemic episodes by category: severe, symptomatic, symptomatic confirmed, diurnal or nocturnal, change in body weight, and insulin dose. A total of 469 participants completed the 6-month observation period. Mean baseline HbA1c was 9.19%. The percentage of participants with a $\geq 0.5\%$ improvement in HbA1c from baseline was 71.7% at 6 months. Mean HbA1c decreased at 3 and 6 months by 0.77% (± 0.98) and 1.01% (± 1.12), respectively ($p < 0.00001$ versus baseline), while fasting glycaemia decreased by 32 mg/dL and 37 mg/dL, respectively ($p < 0.00001$ versus baseline). There were moderate increases in the doses of both Gla-300 and, if used, short-acting insulins during the 6 months of observation. The percentage of participants with ≥ 1 hypoglycaemia event during the preceding 4 weeks decreased significantly from baseline to 3 and 6 months, as did the proportion with symptomatic hypoglycaemia at night ($p < 0.00001$ versus baseline). No participants had severe hypoglycaemia after a switch to Gla-300. Body mass, waist and hip circumferences, and waist:hip ratio did not change significantly. In conclusion, this large, prospective, observational study demonstrated that switching from NPH insulin to Gla-300 resulted in a significant improvement in HbA1c, with only a moderate increase in insulin dose, a decreased risk of hypoglycaemia, and no increase in body weight.

Keywords: diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, hypoglycaemia, complications, basal insulin analogues