

Мета-аналіз досліджень EDITION 1, 2 і 3: контроль глікемії і частота гіпоглікемії при застосуванні нового інсуліна гларгін 300 Ед/мл по порівнянню з інсуліном гларгін 100 Ед/мл у осіб з СД 2 типу

Було виконано мета-аналіз індивідуальних даних учасників клінічних досліджень EDITION 1, 2 і 3, в яких проводилась оцінка ефективності і безпеки застосування нового інсуліну гларгін 300 Ед/мл (Gla-300) по порівнянню з інсуліном гларгін 100 Ед/мл (Gla-100) у пацієнтів з сахарним діабетом (СД) 2 типу, отримувалих раніше базальний і прандіальний інсулін, базальний інсулін і пероральні сахароснижуючі препарати або не отримували раніше інсулінотерапію.

Введення

СД 2 типу є комплексним гетерогенним захворюванням [1]. Необхідність в початку інсулінотерапії у осіб з СД 2 типу залежить від поведінкових особливостей і характеристик захворювання, наприклад від образу життя пацієнта і стадії хвороби [2]. Ізначально більшість людей з СД 2 типу контролюють глікемію без застосування інсуліну шляхом зміни образу життя і прийому одного або декількох пероральних сахароснижуючих препаратів. Але з прогресуванням захворювання у багатьох пацієнтів стає необхідним введення екзогенного інсуліну.

Використання тільки базального інсуліну в багатьох випадках є переважним стартовим режимом інсулінотерапії, так як характеризується більш низьким ризиком розвитку гіпоглікемії і рідше призводить до збільшення маси тіла по порівнянню з попередньою сумішними інсулінами або декількома інсуліновими ін'єкціями (базально-болусна терапія) [3]. На пізніх стадіях захворювання для більш ефективного контролю глікемії може знадобитися додаткова терапія (наприклад, використання швидкодіючого інсуліну або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) [2]. Тому базальна інсулінотерапія повинна бути ефективною і сприяти мінімальним незручностям в повсякденній життєвій діяльності при різних стадіях захворювання, починаючи з пацієнтів, які не отримували раніше інсулін, до тих, хто використовує комбіновану інсулінотерапію.

Програма клінічних досліджень нового інсуліну гларгін 300 Ед/мл (Gla-300) включила пацієнтів з широким діапазоном стадій СД 2 типу. В трьох дослідженнях фази IIIа вивчали ефективність і безпеку застосування Gla-300 в порівнянні з інсуліном гларгін 100 Ед/мл (Gla-100) в різних популяціях хворих СД 2 типу [4-6]. В двох з цих трьох досліджень брали участь пацієнти, які отримували раніше базальну інсулінотерапію: дослідження EDITION1 включало хворих СД 2 типу, недостатньо контролюваних захворюванням з допомогою базального і прандіального інсуліну [4], а EDITION2 – осіб, які отримували раніше базальну інсулінотерапію в комбінації з пероральними сахароснижуючими препаратами [5]. В дослідженні EDITION3 всі учасники раніше приймали тільки пероральні гіпоглікемічні препарати і ніколи не отримували інсулінотерапію [6]. Результати цих трьох досліджень показали, що терапія Gla-300 і Gla-100 впродовж 6 місяців забезпечує порівняльну ефективність в контролі глікемії, але при більш низькому ризик розвитку гіпоглікемії при використанні Gla-300 [4-6]. Це пояснюється більш постійним і продовжувальним фармакокінетичним і фармакодинамічним профілем Gla-300 по порівнянню з Gla-100 [7].

Хоча клінічні характеристики Gla-300 були описані в окремих дослідженнях програми EDITION, важливо було визначити, чи будуть ці результати стійкими в більш різноманітній групі хворих СД 2 типу, яка точніше відповідає популяції пацієнтів з СД 2 типу в реальній клінічній практиці. Сходство кінцевих точок і дизайну всіх трьох досліджень програми EDITION дозволило провести мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів.

Попередньо запланований аналіз повинен був включати результати тільки EDITION2 і EDITION3, так як при проведенні дослідження EDITION1 використовувався швидкодіючий інсулін, що теоретично могло призвести до спотворення результатів базальної інсулінотерапії. Однак схожий дизайн і непротиворічливі результати дозволили в кінцевому підсумку об'єднати всі три дослідження з участю в загальній складності майже 2500 осіб. В даній роботі повідомляються результати мета-аналізу всіх трьох досліджень, включаючи показники глікемічного контролю, частоту гіпоглікемії і зміну маси тіла пацієнтів за 6 місяців терапії. Результати попереднього запланованого загального аналізу досліджень EDITION2 і EDITION3 наведені для демонстрації узгодженості даних.

Дизайн і методи аналізу

Дизайн і учасники окремих досліджень

Всі три дослідження програми EDITION були багатоцентровими, рандомізованими, відкритими, проводимими в двох паралельних групах клінічними випробуваннями фази IIIа (NCT01499082, NCT01499095, NCT01676220), результати яких уже були представлені раніше [4-6]. Протоколи всіх трьох випробувань були схвалені відповідними комітетами з етики, а самі дослідження проводились в відповідності з Хельсінкською декларацією і стандартами Надлежачої клінічної практики (Good Clinical Practice). Всі учасники дали письмове інформоване згоду.

Всі дослідження включали 2-тижневий скринінг, 6-місячний період лікування і додатковий 6-місячний період спостереження для оцінки безпеки терапії. В даній роботі представлені результати основного 6-місячного періоду лікування.

Всі учасники досліджень були старші 18 років і мали діагностовану СД 2 типу в відповідності з критеріями ВОЗ СД 2 типу [8].

В дослідженні EDITION1 включали пацієнтів, які на момент відбору отримували базальну терапію інсуліном Gla-100 або НПХ-інсуліном в комбінації з прандіальним інсуліном в дозі більше 42 ЕД/сутки, з або без метформіну, з тривалістю лікування не менше року.

В дослідженні EDITION2 були включені хворі, які отримували по меншій мірі впродовж 6 місяців базальну інсулінотерапію, причому впродовж останніх 4 тижнів використовувався інсулін Gla-100 або НПХ-інсулін в дозі, перевищуючій 42 ЕД/сутки, в комбінації з пероральними гіпоглікемічними препаратами.

Для участі в дослідженні EDITION3 пацієнти повинні були впродовж 6 місяців до початку скринінгової фази використовувати пероральні гіпоглікемічні препарати і не мати в анамнезі інсулінотерапії.

Критеріями виключення були: рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) <7% в усіх трьох дослідженнях, HbA1c >10% для EDITION1 і HbA1c >11% для EDITION3.

Лікування

Учасники дослідження були рандомізовані в співвідношенні 1:1 в дві групи для отримання 1 раз в день підшкірної ін'єкції Gla-300 (Санofi, Париж, Франція; в дослідженнях EDITION1 і 2 використовувався модифікований шприц-ручка СолоСТАР®, в дослідженні EDITION3 – модифікований шприц-ручка Тактипен®).

или Gla-100 (Лантус®, Санofi; використовувалась шприц-ручка СолоСТАР®). Точність модифікованого шприц-ручки СолоСТАР® була достатньою для застосування інсуліну Gla-300 в дозах більше 39 ЕД. Модифікований шприц-ручка Тактипен®, використовуваний в дослідженні EDITION3, дозволяв більш точно титрувати дозу препарату (з кроком в 1,5 ЕД) по порівнянню з модифікованого шприц-ручки СолоСТАР® (3 ЕД), що дозволило підбирати адекватні дози хворим, які не отримували раніше інсулін. Всі учасники дослідження титрували дозу інсуліну для підтримання рівня глюкози в крові натощак, який вони визначали самостійно, в цільовому діапазоні 4,4-5,6 ммоль/л.

Кінцеві точки мета-аналізу

Об'єднаний аналіз був виконаний для оцінки наступних кінцевих точок ефективності: зміна рівня HbA1c від початку до кінця 6 міс; частота гіпоглікемії <7,0% через 6 міс лікування; зміна середнього рівня глюкози в крові натощак, самостійно визначеного пацієнтами перед введенням інсуліну, від початку до кінця 6 міс; зміна концентрації глюкози в плазмі крові натощак, визначеної в лабораторії, від початку до кінця 6 міс.

Попередньо визначені кінцеві точки безпеки і переносимості препаратів включали: частоту гіпоглікемії, у яких виникли як мінімум один епізод нічної (00:00-05:59) гіпоглікемії або гіпоглікемії в будь-яке час доби (24 год), кількість епізодів гіпоглікемії на одного учасника за 6-місячний період дослідження і середньорічний показник частоти гіпоглікемії (в пересчеті на одного учасника на рік).

Попередньо було визначено «нічне вікно» (00:00-05:59 год) з метою виключення впливу зовнішніх факторів, пов'язаних з денною активністю і прийомом їжі.

Всі епізоди гіпоглікемії класифікувалися в відповідності з визначенням Американської діабетологічної асоціації [9]:

- тяжка гіпоглікемія – подія, що потребує допомоги сторонніх осіб для введення вуглеводів, глюкагону або інших реанімаційних заходів;
- підтверджена симптоматична гіпоглікемія – подія, при якій типові симптоми гіпоглікемії підтверджені вимірюваннями концентрації глюкози в плазмі крові менше 3,9 ммоль/л;
- бессимптомна гіпоглікемія – підтверджена рівнем глюкози в плазмі крові менше 3,9 ммоль/л.

При проведенні основного аналізу оцінювали загальну частоту важкої і підтвердженої (симптоматичної і бессимптомної) гіпоглікемії.

В об'єднаному аналізі клінічних досліджень EDITION1, 2 і 3 також проводилась оцінка доз інсуліну, варіабельності рівня глюкози в крові натощак, визначеного самостійно пацієнтами до введення інсуліну, зміна маси тіла і небажані явища.

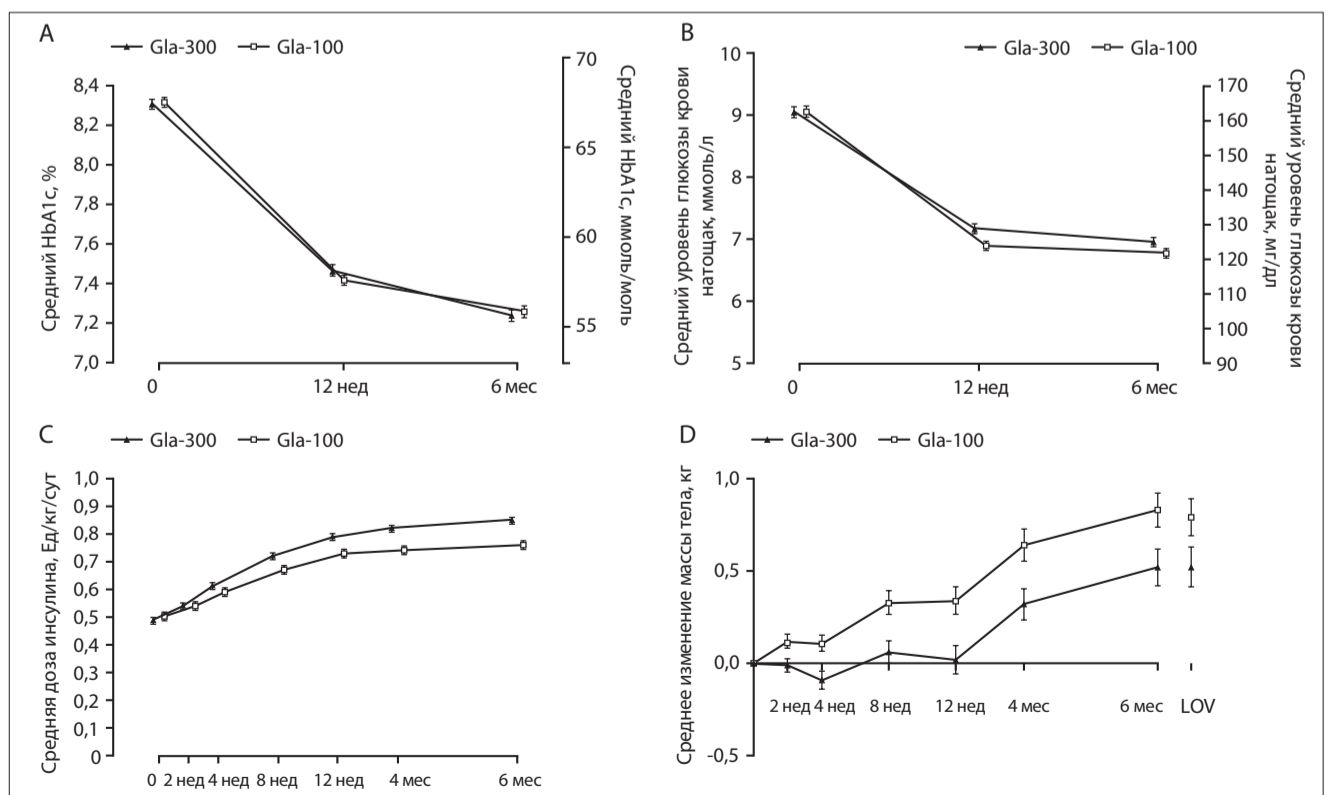


Рис. 1. Показники HbA1c (А), рівня глюкози в крові натощак, виміряного в лабораторії (В), дози інсуліну (С) в mITT-популяції і зміну маси тіла (D) в популяції оцінки безпеки впродовж 6 міс лікування по даним об'єднаного аналізу трьох досліджень

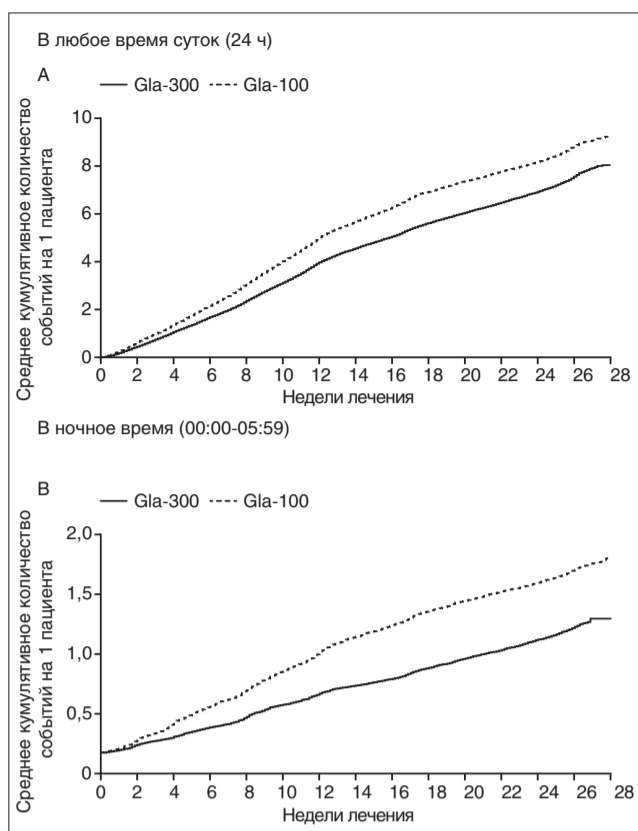


Рис. 2. Среднее кумулятивное количество случаев подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток (А) или в ночное время (В) по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

Результаты

Испытуемая популяция

Из 2496 участников, включенных в обобщенный анализ всех трех исследований программы EDITION, в группу инсулина Gla-300 было рандомизировано 1247 человек, а для получения инсулина Gla-100 – 1249. Модифицированная ГТТ-популяция (все рандомизированные пациенты, которые получили как минимум одну дозу исследуемого препарата, прошли исходное и еще как минимум одно обследование; mITT) включала 1239 пациентов, получавших Gla-300, и 1235 больных, получавших Gla-100. Исходные характеристики популяций отдельных исследований и обобщенного анализа представлены в таблице.

Однородность эффекта лечения

Показатель гетерогенности исследований для каждой конечной точки оказался статистически незначимым.

Контроль гликемии

В общем анализе трех исследований среднее снижение уровня HbA1c было сходным в обеих группах лечения (рис. 1А). Среднее изменение уровня HbA1c через 6 месяцев терапии по отношению к исходным данным для обоих препаратов составило $-1,02 \pm 0,03\%$ (разница $-0,00$, 95% ДИ от 0,08 до 0,07%).

Доля участников, достигших целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ после 6 месяцев терапии, также была сопоставимой в обеих группах лечения: 449 пациентов в группе Gla-300 (36,2%) и 438 (35,5%) – в группе Gla-100.

Измеренный в лаборатории уровень глюкозы плазмы крови натощак снизился в обеих группах (рис. 1В); среднее изменение через 6 мес от исходного уровня составило $-2,04 \pm 0,07$ ммоль/л для Gla-300 и $-2,26 \pm 0,07$ ммоль/л для Gla-100 (разница $-0,21$, 95% ДИ 0,03-0,40 ммоль/л).

В обеих группах лечения также снизился средний уровень глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемый пациентами. Среднее изменение через 6 мес от исходных значений было сопоставимым для Gla-300 и Gla-100 ($-1,43 \pm 0,08$ и $-1,34 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно; разница $-0,09$, 95% ДИ от 0,31 до 0,14 ммоль/л).

	Среднегодовой показатель		% участников	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Подтвержденная ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелая гипогликемия				
0 - 8 нед	0,77	0,68-0,89	0,83	0,77-0,89
9 нед - 6 мес	0,91	0,80-1,03	0,92	0,86-0,98
0 - 6 мес	0,86	0,77-0,97	0,91	0,87-0,96
Документированная симптоматическая гипогликемия ($\leq 3,9$ ммоль/л)				
0 - 8 нед	0,73	0,62-0,87	0,78	0,70-0,86
9 нед - 6 мес	0,91	0,78-1,07	0,93	0,85-1,01
0 - 6 мес	0,85	0,74-0,97	0,88	0,82-0,94

	Среднегодовой показатель		% участников	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Подтвержденная ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелая гипогликемия				
0 - 8 нед	0,58	0,47-0,73	0,69	0,58-0,81
9 нед - 6 мес	0,75	0,60-0,94	0,80	0,71-0,91
0 - 6 мес	0,69	0,57-0,84	0,75	0,68-0,83
Документированная симптоматическая гипогликемия ($\leq 3,9$ ммоль/л)				
0 - 8 нед	0,54	0,42-0,70	0,61	0,50-0,75
9 нед - 6 мес	0,66	0,53-0,84	0,84	0,72-0,97
0 - 6 мес	0,62	0,51-0,76	0,75	0,66-0,85

Рис. 3. Среднегодовая частота и доля пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии в любое время суток (А) или в ночное время (В) по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

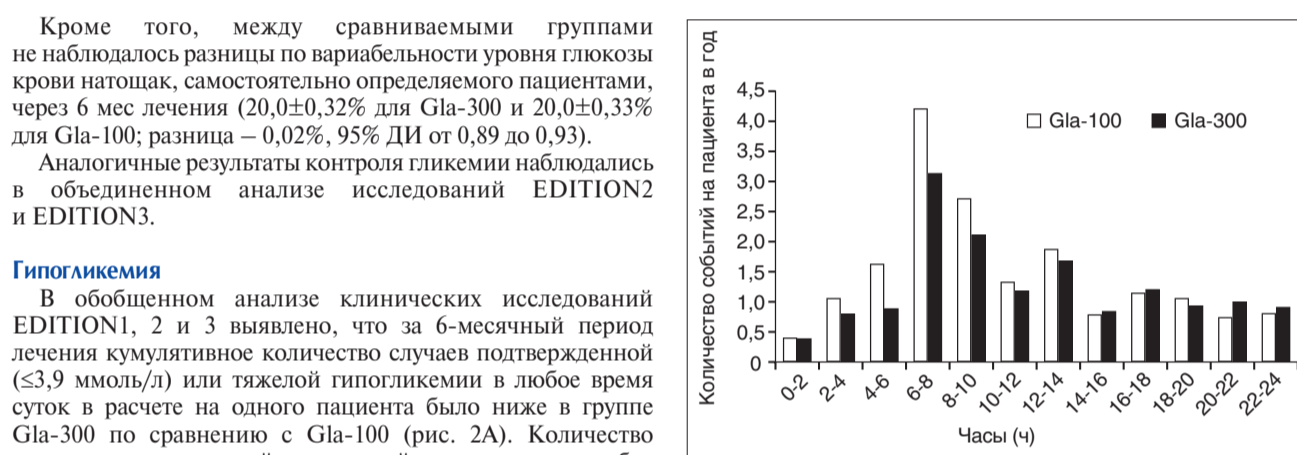
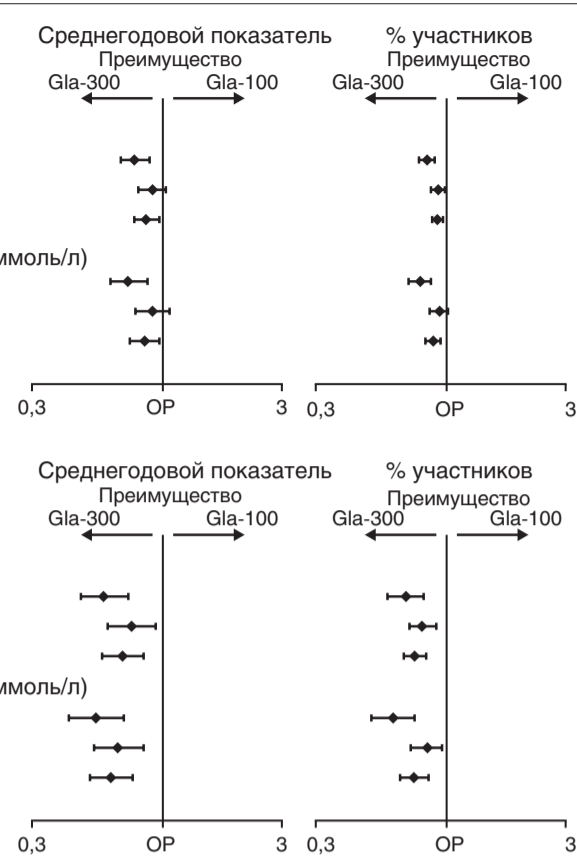


Рис. 4. Среднегодовая частота подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в разное время суток в течение 6-месячного периода лечения по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

Кроме того, между сравниваемыми группами не наблюдалось разницы по вариабельности уровня глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемого пациентами, через 6 мес лечения ($20,0 \pm 0,32\%$ для Gla-300 и $20,0 \pm 0,33\%$ для Gla-100; разница $-0,02\%$, 95% ДИ от 0,89 до 0,93).

Аналогичные результаты контроля гликемии наблюдались в объединенном анализе исследований EDITION2 и EDITION3.

Гипогликемия

В обобщенном анализе клинических исследований EDITION1, 2 и 3 выявлено, что за 6-месячный период лечения кумулятивное количество случаев подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток в расчете на одного пациента было ниже в группе Gla-300 по сравнению с Gla-100 (рис. 2А). Количество случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в любое время суток в пересчете на одного участника в год составило 15,22 в группе Gla-300 и 17,73 в группе Gla-100 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,77-0,97; $p=0,0116$), при этом относительная разница достигла 14% в пользу Gla-300.

Кумулятивное количество случаев ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за 6 мес лечения также было ниже при использовании Gla-300 по сравнению с Gla-100 (рис. 2В). Аналогично в группе Gla-300 была достоверно ниже среднегодовая частота ночной гипогликемии (2,10 против 3,06 эпизода на одного пациента в год, ОР 0,69, 95% ДИ 0,57-0,84; $p=0,0002$) при 31% относительной разнице в пользу Gla-300.

Снижение среднегодовой частоты гипогликемии при применении Gla-300 по сравнению с Gla-100 было очевидным уже в течение первых 8 недель лечения, а также на протяжении последующего периода (с 9 недели и до 6 месяцев; рис. 3А, 3В).

Распределение среднегодовых показателей частоты случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в разное время суток представлено на рисунке 4. Gla-300 продемонстрировал более низкую частоту развития

гипогликемии как в ночное (00:00-05:59), так и в другое время суток по сравнению с Gla-100. Случаи гипогликемии наиболее часто регистрировались в периоде времени между 6:00 и 14:00 – 4777 эпизодов (8,14 случая на одного человека в год) в группе Gla-300 и 5925 эпизодов (10,13 случая на одного человека в год) в группе Gla-100. Относительная разница между группами в этом временном промежутке составила 20% в пользу Gla-300 и была особенно заметной в периоде времени от 6:00 до 10:00.

Сокращение доли участников, испытывавших ≥ 1 подтвержденного или тяжелого эпизода гипогликемии как в любое время суток, так и в течение ночи, для обоих препаратов согласовывалось со среднегодовыми показателями частоты (рис. 3А, 3В).

Количество больных, которых необходимо было лечить Gla-300 для предотвращения одного случая подтвержденной или тяжелой гипогликемии по сравнению с Gla-100, составило 16.

Частота и доля больных с подтвержденными или тяжелыми случаями гипогликемии были сопоставимы у пациентов старше и младше 65 лет при отсутствии достоверной гетерогенности эффекта лечения (все $p > 0,05$).

При проведении обобщенного анализа исследований EDITION2 и EDITION3 были получены согласующиеся результаты по частоте подтвержденной и тяжелой гипогликемии.

Другие категории гипогликемии

В течение 6-месячного периода лечения среднегодовая частота подтвержденной симптоматической гипогликемии была ниже в группе Gla-300 по сравнению с Gla-100 как в любое время суток (рис. 3А), так и в ночной период (рис. 3В). У стабильно меньшей доли больных отмечалось ≥ 1 эпизода подтвержденной симптоматической гипогликемии при использовании Gla-300 в сравнении с Gla-100 (рис. 3А, 3В).

Схожие результаты были получены при обобщенном анализе исследований EDITION2 и EDITION3.

Устойчивое снижение частоты как подтвержденной или тяжелой гипогликемии, так и документированной симптоматической гипогликемии при применении Gla-300

	Таблица. Исходные характеристики рандомизированных популяций отдельных исследований программы EDITION и объединенного анализа всех трех исследований							
	Метаанализ		EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3	
	Gla-300 (n=1247)	Gla-100 (n=1249)	Gla-300 (n=404)	Gla-100 (n=403)	Gla-300 (n=404)	Gla-100 (n=407)	Gla-300 (n=439)	Gla-100 (n=439)
Возраст, лет	58,7±9,3	58,5±9,5	60,1±8,5	59,8±8,7	57,9±9,1	58,5±9,2	58,2±9,9	57,2±10,3
Мужской пол, n (%)	657±52,7	649±52,0	217±53,7	210±52,1	187±46,3	185±45,5	253±57,6	254±57,9
Масса тела, кг	99,9±22,8	99,9±21,7	106,2±21,5	106,4±20,0	98,7±22,3	98,0±20,8	95,1±23,3	95,6±22,6
ИМТ, кг/м ²	34,7±6,9	34,8±6,4	36,6±6,8	36,6±6,1	34,8±6,6	34,8±6,1	32,8±6,9	33,2±6,6
Длительность диабета, лет	12,7±7,2	12,6±7,5	15,6±7,2	16,1±7,8	12,7±7,1	12,5±7,0	10,1±6,5	9,6±6,2
Длительность терапии базальными инсулинами, лет	5,24±4,51*	5,15±4,33*	6,7±4,7	6,5±4,8	3,78±3,73	3,83±3,34	N/A	N/A
Применение инсулина гларгин, n (%)	677±54,3	707±56,6	373±92,3	369±91,6	304±75,2	337±82,8	N/A	N/A
Применение бигуанидов, n (%)	1010±81,0	1022±81,8	227±56,2	236±58,6	388±96,0	383±94,1	394±90,6	402±92,0
Применение препаратов сульфонилмочевины, n (%)	276±22,1	269±21,5	1±0,2	0	18±4,5	12±2,9	257±59,1	256±58,6
Применение ингибиторов ДПП-4, n (%)	123±9,9	149±11,9	0	0	33±8,2	51±12,5	90±20,7	98±22,4
Применение агонистов ГПП-1, n (%)	0	2±0,2	0	0	0	3±0,7	0	2±0,5
HbA1c, %	8,31±0,92	8,32±0,91	8,15±0,78	8,16±0,77	8,26±0,86	8,22±0,77	8,51±1,04	8,57±1,07

ИМТ – индекс массы тела, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
* – исключая участников исследования EDITION 3, которые ранее не применяли инсулин

Продолжение на стр. 14.

Мета-анализ исследований EDITION 1, 2 и 3: контроль гликемии и частота гипогликемии при применении нового инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл у лиц с СД 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 12.

по сравнению с Gla-100 отмечалось и при использовании более жесткого критерия гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л).

Тяжелая гипогликемия

Тяжелая гипогликемия редко наблюдалась в обеих группах лечения. По данным обобщенного анализа всех трех исследований, количество больных с ≥ 1 эпизодом тяжелой гипогликемии в любое время суток составило 28 (2,3%) в группе Gla-300 и 33 (2,6%) в группе Gla-100 (ОР 0,85, 95% ДИ 0,52-1,39). В пересчете на одного пациента в год частота составила 0,11 случая в обеих группах (ОР 0,98, 95% ДИ 0,51-1,86).

Доза инсулина

За 6-месячный период исследования доза базального инсулина увеличилась в обеих испытываемых группах (рис. 1С). Средняя доза базального инсулина к концу 6 мес для Gla-300 составила 0,85±0,36 Ед/кг/день, для Gla-100-0,76±0,32 Ед/кг/день, то есть в группе Gla-300 была больше на 12%.

Масса тела

В обобщенном анализе исследований EDITION 1, 2 и 3 отмечалось небольшое увеличение массы тела при использовании Gla-300 и Gla-100 (на 0,51±0,10 и 0,79±0,10 кг соответственно), но в группе Gla-300 прибавка веса была меньше (разница составила -0,28 кг, при 95% ДИ от -0,55 до -0,01; $p=0,039$; рис. 1D).

Побочные эффекты

Не было обнаружено различия в профилях безопасности сравниваемых препаратов, причем частота побочных эффектов была сопоставима во всех трех исследованиях. Развившиеся во время лечения нежелательные явления отмечены у 712 (57,3%) больных, получавших Gla-300 и у 669 (57,3%), получавших Gla-100. Наиболее распространенными были инфекционные и паразитарные заболевания, нарушения со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, осложнения общего характера и реакции в местах введения. Осложнения в месте инъекции отмечены у 30 (2,4%) больных в группе Gla-300 и у 39 (3,1%) — в группе Gla-100. О наличии серьезных нежелательных явлений сообщалось у 65 (5,2%) пациентов, получавших Gla-300, и у 62 (5,0%) больных, получавших Gla-100. В целом в группах Gla-300 и Gla-100 вследствие нежелательных явлений прекратили назначенную терапию 17 (1,4%) и 16 (1,3%) пациентов соответственно. В результате нежелательных явлений умерло 4 больных (0,3%) в группе Gla-300 и 3 (0,2%) — в группе Gla-100, но эти смерти были расценены как несвязанные с исследуемыми препаратами. В группах сравнения и во всех трех исследованиях отмечена схожая частота выявления антиинсулярных антител.

Обсуждение

В большой разнообразной популяции больных СД 2 типа Gla-300 за 6 мес лечения показал себя столь же эффективным в плане улучшения контроля гликемии, как и Gla-100. В дополнение к этому Gla-300 способствовал снижению частоты эпизодов гипогликемии как в любое время суток, так и особенно в ночное время, а также вызывал меньшую прибавку массы тела по сравнению с Gla-100.

При проведении предусмотренного заранее обобщенного анализа, в который не включали участников исследования EDITION 1, применявших инсулин быстрого действия, были получены непротиворечивые результаты. Это стало возможным благодаря схожести дизайна исследований фазы IIIa программы EDITION [4-6] и подтвердило надежность результатов отдельных испытаний, показавших сопоставимую эффективность в достижении контроля гликемии при более низком риске развития гипогликемии при использовании Gla-300 в сравнении с Gla-100.

В рамках общего объединенного анализа трех исследований установлено, что относительная разница по частоте подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток за весь 6-месячный период лечения составила 14% в пользу Gla-300. Соответствующая разница в исследовании EDITION 1 составила 5% (вероятно, в результате использования аналогов инсулина быстрого действия) [4], но была значительно выше в исследованиях EDITION 2 и 3 (23 и 25%) [5, 6]. Это свидетельствует о том, что результаты обобщенного анализа по данной конечной точке были обусловлены преимущественно степенью снижения риска в исследованиях EDITION 2 и EDITION 3. В обобщенном анализе снижение риска гипогликемии по доле больных, испытывавших ≥ 1 эпизода гипогликемии,

соответствовало снижению риска по среднегодовой частоте, при этом вклад каждого отдельного исследования в получение этих данных был примерно одинаковым (относительное снижение риска за 6 месяцев терапии составило 7, 10 и 12% в исследованиях EDITION 1, 2 и 3 соответственно) [4-6].

Еще большее снижение отмечено для среднегодовой частоты подтвержденной или тяжелой гипогликемии в ночное время при использовании Gla-300 (на 31% за 6-месячный период лечения). Соответствующие различия в исследованиях EDITION 1, 2 и 3 за 6 мес лечения составили 25, 48 и 2% соответственно. Это указывает на то, что снижение частоты в обобщенном анализе в основном было обусловлено результатами EDITION 1 и 2. И снова уменьшение доли больных, перенесших ≥ 1 эпизода ночной гипогликемии, в объединенном анализе соответствовало снижению среднегодовой частоты и поддерживалось результатами всех трех клинических исследований (снижение данного показателя составило 22, 29 и 24% в исследованиях EDITION 1, 2 и 3 соответственно) [4-6].

В обобщенном анализе этих трех исследований снижение частоты гипогликемии отмечено даже в первые 8 недель, на которые приходится основное повышение дозы инсулина (относительное снижение частоты гипогликемии в любое время суток за первые 8 недель составило 23%, а в последующем периоде терапии — 9%, ночной гипогликемии — 42 и 25% соответственно). Обеспокоенность по поводу гипогликемии часто служит препятствием для эффективной коррекции дозы инсулина [10-12]. Поэтому более низкий риск возникновения гипогликемии в период титрования Gla-300 может обеспечить более гладкое начало терапии, что приведет к повышению уверенности при увеличении дозы как у врача, так и у больного СД, позволяя быстрее достичь оптимальной дозы.

Некоторые вариации между отдельными исследованиями программы EDITION отражают различия в исследуемых популяциях. Например, у участников исследования EDITION 3 было меньше предикторов гипогликемии [13] по сравнению с пациентами EDITION 1 и 2, поскольку у них не было в анамнезе инсулинотерапии, предположительно была более сохранная секреция эндогенного инсулина и меньшая продолжительность заболевания. Но несмотря на эти различия, преимущества Gla-300 над Gla-100 отчетливо видны в большой популяции пациентов с СД с широким диапазоном стадий заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что преимущества Gla-300, наблюдаемые у больных, применявших более высокие дозы базального инсулина в исследованиях EDITION 1 и 2, могут быть экстраполированы на пациентов с более ранними стадиями заболевания.

В течение суток наибольшая частота подтвержденных ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелых эпизодов гипогликемии приходилась на временной промежуток 06:00-08:00, при этом их частота при использовании Gla-300 была меньше в этот период времени по сравнению с Gla-100. Это наблюдение указывает на то, что преимущества Gla-300 над Gla-100 не ограничиваются только ночным периодом (00:00-05:59). Действительно, разница в пользу Gla-300 была очевидной до 14:00. Дневная гипогликемия мешает повседневной деятельности, такой как работа, посещение школы или вождение, что приводит к серьезной социальной дезадаптации людей с СД [14]. Снижение частоты гипогликемии утром и вскоре после полудня, показанное для Gla-300, может помочь уменьшить влияние СД на повседневную деятельность. Этот эффект может быть обусловлен более стабильным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем Gla-300 по сравнению с Gla-100 [7], что предоставляет возможность большему количеству людей добиться хорошего гликемического контроля с помощью одной инъекции в сутки. Одна инъекция инсулина в день в сочетании с меньшим риском гипогликемии может помочь облегчить бремя борьбы с СД, улучшить соблюдение режима инсулинотерапии и увеличить приверженность лечению. В итоге это может улучшить долгосрочный контроль уровня глюкозы крови для людей с СД, которым не удается достичь целевых показателей гликемии с использованием стандартных вариантов лечения.

По данным объединенного анализа трех исследований программы EDITION, тяжелая гипогликемия редко отмечалась в обеих группах лечения. Среднегодовая частота в 0,11 случая на одного участника в год была сопоставимой с результатами проведенных ранее обсервационных исследований по СД 2 типа [15, 16], где этот показатель варьировался в пределах от 0,1 до 0,2.

Доза базального инсулина увеличилась в обеих группах лечения в течение 6-месячного периода исследования,

особенно в первые 12 недель. Доза базального инсулина в группе Gla-300 к концу 6 месяца исследования была на 12% больше, чем в группе Gla-100, что было отмечено во всех трех исследованиях EDITION. Причина различия в дозах в настоящее время является умозрительной. Метаболит M1 является основной активной молекулой, циркулирующей после инъекции Gla-300 и Gla-100 [19]; однако вероятно эффект депонирования при подкожном введении. Вполне возможно, что более длительное пребывание Gla-300 в подкожном пространстве (согласующееся с более стабильным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем Gla-300 по сравнению с Gla-100 [7]) может привести к увеличению ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции. Это позволяет предположить несколько более низкую биодоступность Gla-300 по сравнению с Gla-100.

Несмотря на более высокую дозу GLA-300 в сравнении с GLA-100, сопоставимый гликемический контроль был достигнут с меньшим количеством эпизодов гипогликемии на фоне применения GLA-300. Наряду с этим преимуществом участники, получавшие GLA-300, имели меньшую прибавку массы тела по сравнению с получавшими GLA-100. Причина этого неизвестна и требует проведение дальнейшего анализа.

Хотя преимущества GLA-300 над GLA-100 были продемонстрированы в отдельных исследованиях программы EDITION, существует некоторые различия в базовых характеристиках между популяциями, что может рассматриваться как ограничение объединенного анализа. Тем не менее размер популяции увеличивает достоверность результатов и отчасти преодолевает ограничение отдельных исследований, позволяя экстраполировать результаты на другие популяции пациентов с СД 2 типа, поскольку характеристики исследуемой когорты были значительно расширены путем объединенного анализа. Обобщенный анализ был усилен благодаря схожести дизайна отдельных исследований программы EDITION. Ограничения по дизайну этих исследований включают их малую продолжительность и открытый характер лечения. Кроме того, объединенный анализ всех трех исследований не был предварительно запланирован, однако его результаты подтверждаются заранее спланированным анализом исследований EDITION 2 и 3. Подгрупповой анализ по возрасту проводился постфактум (post hoc), поэтому должен интерпретироваться с осторожностью.

Таким образом, в большой разнообразной популяции, состоящей из почти 2500 человек с СД 2 типа, Gla-300 обеспечил сопоставимый с Gla-100 гликемический контроль, но с меньшим риском возникновения гипогликемии как в любое время суток, так и особенно в ночное время, и уже в первые 8 недель лечения.

Литература

- Polonsky K.S. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 1332-1340.
- Inzucchi S.E., Bergenstam R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
- Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-1747.
- Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemann M., Muehlen-Bartmer I., Bizet F., Home P.D. 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 (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755-2762.
- Yki-Jarvinen H., Bergenstam R., Ziemann M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235-3243.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstam R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386-394.
- Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T. New insulin glargine 300 units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL-1. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-643.
- WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
- American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.
- Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(Suppl. 2): S14-22.
- Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012; 29: 682-689.
- Leiter L.A., Yale J.-F., Chiasson J.-L., Harris S., Kleinstiver P., Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycaemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; 29: 186-192.
- Tschope D., Bramlage P., Binz C., Kreckler M., Deeg E., Gitt A. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes – an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 23.
- Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycemic events in patients with diabetes: prevention and treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65(Suppl. 1): S35-39.
- Leese G.P., Wang J., Broomhall J. et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26: 1176-1180.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-1147.
- Ratner R.E., Gough S.C., Mathieu C. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175-184.
- Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Lin Z., Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955.
- Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K., Dahmen R., Becker R.H.A. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 873-876.

Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. Натальи Мищенко

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 859-867, 2015.

