Инсулин Лантус®: мифы и реальность

В последние месяцы в странах Западной Европы и США активно обсуждается вопрос о возможной взаимосвязи между применением базального инсулина гларгин (Лантус®) и риском развития рака. Дискуссия развернулась в июне этого года, после публикации в журнале Diabetologia нескольких взаимопротиворечащих статей, которые содержали данные ретроспективных исследований, в том числе показывающие, что в ряде случаев отмечалось повышение риска развития рака различной локализации у больных, получавших инсулин Лантус®.

Б.Н. Маньковский

О реакции медицинской общественности на подобные заявления и других важных аспектах лечения пациентов с эндокринной патологией рассказал корреспонденту «Медицинской газеты «Здоровье Украины» **руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета, заместитель директора Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.**

– Публикации в журнале Diabetologia вызвали бурное обсуждение среди ученых всего мира, однако после детального анализа материалов стало ясно, что эти исследования противоречат друг другу и имеют существенные недостатки. Во-первых, они носят ретроспективный характер, во-вторых, повышенный риск развития рака выявлен у пациентов, которые изначально находятся в группе риска. В частности, у людей с ожирением риск развития некоторых видов новообразований, например рака толстой кишки, значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела. Исходя из результатов анализа этих исследований, ведущие регуляторные органы и профессиональные ассоциации эндокринологов – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMEA), Американская ассоциация диабета (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD), Американская ассоциация клинических эндокринологов (AASE), Всемирная федерация по лечению сахарного диабета (IDF) – практически в один голос высказали мнение, что данные о взаимосвязи между применением препарата Лантус® и риском развития рака неубедительны и ни в коем случае не должны стать причиной перевода пациентов с СД, применяющих инсулин Лантус®, на терапию другими видами инсулинов.

! Это очень важно для практических врачей, поскольку Лантус® применяется всего 1 раз в сутки и не имеет пика действия, что отличает его от других базальных инсулинов.

С помощью этого препарата можно достичь компенсации СД без повышения риска развития гипогликемических состояний, что было неоднократно показано в сравнительных исследованиях эффективности и безопасности применения Лантуса в сравнении с инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), который является традиционным препаратом длительного действия.

Опубликованные в июне статьи не остались без внимания на двух крупнейших конгрессах в области диабетологии – ежегодном конгрессе EASD, проходившем с 29 сентября по 2 октября в г. Вене, и конгрессе IDF по СД, состоявшемся 18-22 октября в г. Монреале (Канада). Были представлены данные нового метаанализа, проведенного одним из ведущих диабетологов Европы и мира профессором Philip Home (Великобритания), которые позволяют склонить чашу весов в пользу инсулина Лантус®.

В этом метаанализе использовались базы данных мониторинга и сообщений о побочных эффектах (Clintrace) каждого исследования. Критериями отбора таких исследований являлись изучение в них инсулина Лантус®, завершение испытаний не позже мая 2009 г., длительность лечения должна составлять не менее четырех недель, а больные, включенные в исследование, – иметь СД 1 или 2 типа.

Как же оценивалось влияние Лантуса на риск развития рака? В клинических испытаниях в обязательном порядке фиксируются как влияние препаратов на какую-либо конечную точку, так и нежелательные явления и побочные реакции, к которым относят в том числе случаи онкологических заболеваний. В результатах исследований всегда есть информация о количестве случаев рака, диагностированных во время проведения исследования, – это обязательное правило. По правилам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) исследователи обязаны информировать о развитии серьезных побочных эффектов, включая случаи выявления онкологической патологии, в течение суток с момента развития заболевания или с момента, когда исследователю стало о нем известно. База данных Clintrace каждого исследования должна содержать информацию и быть доступной соответствующим регуляторным органам.

Проведя мониторинг баз данных Clintrace исследований, изучавших инсулин Лантус®, ученые смогли определить частоту рака у пациентов с СД, принимающих Лантус® и другие виды инсулинов. Philip Home и его группа проанализировали 31 исследование: 12 включали больных СД 1 типа и 19 – пациентов с СД 2 типа. В 20 исследованиях проводилось изучение эффективности Лантуса в сравнении с инсулином НПХ. Длительность 20 исследований составила 6 месяцев, пяти – 1 год, а еще в одном пациенты наблюдались свыше 5 лет. В общей сложности в базу данных метаанализа вошли 10 880 человек, из которых 5657 человек принимали инсулин гларгин (Лантус®), 5223 человека – инсулин сравнения (в основном это был инсулин НПХ). В группе Лантуса накоплено 4711 пациенто-лет наблюдения, в группе сравнения – 4524 (показатель меньше общего количества больных, потому что длительность некоторых исследований была меньше 12 месяцев). Средний возраст больных с СД 1 типа составлял 32 года, больных с СД 2 типа – 57 лет. Индекс массы тела (ИМТ) и средняя длительность диабета у больных СД 1 типа составляли 24,4 кг/м^2 и 13,5 года соответственно, а у больных СД 2 типа – 30,5 кг/м^2 и 9,7 года. В этих исследованиях характеристики участников соответствовали характеристикам пациентов, встречающихся в повседневной практике врачей-диабетологов. Метаанализ 31 исследования показал, что среди пациентов, принимавших Лантус®, зарегистрировано 45 случаев рака, а у тех, кто принимал инсулины сравнения, – 46 случаев. Таким образом, не было выявлено повышения риска развития онкопатологии при применении инсулина Лантус®. Не прослеживалась и зависимость при распределении случаев рака по типу СД: у больных СД 1 типа были зарегистрированы единичные случаи онкопатологии как при применении Лантуса, так и при лечении инсулинами сравнения; среди пациентов с СД 2 типа рак развился в 39 случаях в группе применения инсулина Лантус® и 44 случаях в группе, получавшей инсулин сравнения. То есть, достоверных различий между группам не обнаружили.

Проводя дальнейший анализ исследований, авторы распределили больных СД 2 типа на получавших инсулин НПХ до перевода на Лантус® менее 1 года и тех, кто применял препарат более 1 года. Однако и в этом случае не было данных, указывающих на повышение риска развития рака. Не обнаружили достоверных различий и при анализе частоты развития рака у пациентов, переведенных на Лантус® с пероральных сахароснижающих препаратов и других инсулинов, кроме НПХ.

Отдельно авторы проанализировали риск развития рака молочной железы (РМЖ), поскольку в публикациях в журнале Diabetologia подчеркивалось, что у пациентов, принимающих Лантус®, повышается риск развития рака этой локализации и рака толстого кишечника.

Установлено, что риск развития РМЖ у принимавших Лантус® был на 38% ниже, чем у получавших другие инсулины, однако это различие статистически не достоверно. При анализе частоты рака органов пищеварительной системы, в частности рака толстой и прямой кишки, достоверных различий также не выявили.

! Результаты длительных проспективных исследований свидетельствуют о том, что никакого повышения риска развития РМЖ, рака органов пищеварительной системы, в том числе толстой и прямой кишки, у пациентов, принимавших инсулин Лантус®, не выявлено.

Дополнительно авторы проанализировали результаты 26 неконтролируемых исследований, в которых участвовал 68 201 пациент с СД 1 или 2 типа. Эти исследования не являлись сравнительными и заключались в наблюдении за больными, получавшими инсулин Лантус®. Общая частота рака у пациентов, леченных инсулином Лантус, составила 5,03 случая на тысячу пациенто-лет, что практически не отличалось от такого же показателя в общей популяции США, а частота РМЖ – 0,83 и 1,24 случая на тысячу пациенто-лет соответственно.

Основываясь на результатах 31 рандомизированного контролируемого исследования, можно утверждать, что использование инсулина гларгин (Лантус®) не связано с повышением риска развития рака. Это утверждение верно для больных СД 1 и 2 типа, получавших любой вид терапии до перехода на Лантус®, и в отношении заболеваемости онкопатологией в целом и раком определенной локализации в частности. Было отмечено, что у пациентов с СД 1 типа рак развивался реже, что может объясняться молодым возрастом и меньшим показателем ИМТ по сравнению с пациентами с СД 2 типа.

Эти данные подтверждают заявления авторитетных регуляторных органов, касающиеся отсутствия повышения риска развития рака у пациентов, принимающих Лантус®, в сравнении с другими видами инсулинов (в основном НПХ).

Результаты контролируемых исследований, опровергающие гипотезу о взаимосвязи инсулина Лантус® и онкопатологии, более важны, чем данные ретроспективных исследований, на которых основывалась публикация в журнале Diabetologia. В проспективных исследованиях проводилось наблюдение за пациентами в динамике, учитывалось влияние различных факторов и соблюдалась репрезентативность групп исследования по возрасту, полу, массе тела, чего нельзя достичь при проведении ретроспективных исследований.

Во многих случаях с целью уменьшения общих затрат на лечение врачи назначают более дешевые лекарственные средства, учитывая только фактическую стоимость упаковки препарата Лантус®. Соответствует ли действительности такое мнение?

На недавнем конгрессе EASD был представлен интересный доклад William H. Herman (University of Michigan, США), в котором он провел анализ эффективности и затрат на терапию Лантусом по сравнению с другими инсулинами. Были приведены данные более 2 тыс. пациентов США, получавших различные виды инсулинов: Лантус® и НПХ. Отмечено, что при применении Лантуса наблюдалось более выраженное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, значительно реже развивались гипогликемические состояния, что обусловливало меньшую частоту госпитализаций по этой причине, ведь затраты на лечение одного гипогликемического события в США составляют 1087 дол. США.

! Учитывая предотвращенные гипогликемические эпизоды, госпитализации, снижение уровня гликозилированного гемоглобина и риск развития осложнений, назначение инсулина Лантус® экономически более выгодно.

Еще один анализ провели исследователи под руководством J. Rosenstock, данные которого опубликованы в журнале Diabetologia в 2008 г. Они сравнили результаты лечения инсулином гларгин (Лантус®) и детемир на протяжении года у пациентов с СД 2 типа, нуждавшихся в назначении инсулинотерапии. Согласно этим результатам затраты на лечение гларгином в год составили 1028 дол. США, а детемиром – 1823 дол. США. Причина столь значительной разницы не в более высокой стоимости инсулина детемир, а в необходимости почти в 55% случаев его применения 2 раза в сутки.

При экстраполяции результатов на украинских пациентов важно учитывать не абсолютные данные, которые существенно отличаются в каждой стране, а соотношение показателей.

Проблема фармакоэкономики была поднята и на конгрессе ADA. По данным ученых Великобритании, стоимость назначения инсулина Лантус® и детемира больным СД 2 типа, которые не получали раньше инсулин (анализ данных 582 пациентов, переведенных на инсулин), составила 584 и 957 фунтов стерлингов соответственно. В общую сумму затрат входила не только стоимость препаратов, но и затраты на иглы, ланцеты и др.

Недавно были представлены данные по испанской популяции (A. Cuisasola, 2007): с учетом цены инсулина, игл, тест-полос, количества и стоимости госпитализаций по причине гипогликемических состояний затраты на лечение Лантусом составили 1021 евро, а детемиром – 1556 евро.

Экономия достигалась как за счет снижения количества расходных материалов, обусловленного уменьшением количества инъекций, так и улучшения контроля заболевания, предупреждения гипогликемии, снижения риска гипогликемии и всех связанных с ней расходов (госпитализация, потеря трудоспособности и др.).

Еще в одном сравнительном исследовании показано, что при назначении пациентам с СД 2 типа, нуждающимся в интенсификации лечения, инсулина Лантус® в дополнение к таблетированным препаратам достигается 30% экономия по сравнению со стоимостью лечения с добавлением микст-инсулина 30/70 (состоящего из 30% простого и 70% инсулина пролонгированного действия).

Хотя большинство пациентов и врачей считают Лантус® дорогостоящим лекарственным средством, проведенные с целью оценки фармакоэкономического профиля препарата исследования свидетельствуют, что его назначение в сравнении с инсулином НПХ, инсулином детемир и микст-инсулинами является экономически выгодным.

! Назначение инсулина Лантус® – правильный выбор в условиях ограниченного финансирования отрасли, экономического кризиса и так называемой ваучерной помощи, когда пациенты будут получать инсулин, а государство – выплачивать компенсацию аптечным учреждениям, в ситуации, когда от врача требуется не только глубокое знание медицины, но и понимание основ фармакоэкономики.

Подготовила ***Ольга Радучич***