Двухфазный инсулин аспарт 30 плюс метформин: эффективная комбинация для лечения сахарного диабета 2 типа

М. Квапил*, А. Сватко**, К. Хилберг***, М. Шестакова****

** Клиника внутренних болезней 2-го медицинского факультета, Прага, Республика Чехия*
*** Региональный центр диабета и болезней обмена веществ, Польша*
****Ново Нордиск А/С, Багсверд, Дания*
***** Эндокринологический научный центр, РАМН, Москва, Россия*

Как показало Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS), строгий контроль гликемии имеет первостепенное значение для снижения риска возникновения диабетических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Основное преимущество такого контроля состоит в уменьшении частоты микрососудистых поражений, хотя одновременно отмечалось понижение на 16% числа случаев инфаркта миокарда. Тем не менее, как показывают результаты UKPDS, по мере прогрессирования сахарного диабета (СД) 2 типа становится все труднее поддерживать концентрацию глюкозы в крови на желаемом уровне с помощью только пероральных гипогликемизирующих препаратов (ПГП) [2]. В случаях недостаточной эффективности монотерапии ПГП улучшение гликемического контроля возможно посредством комбинации двух ПГП, обладающих разным механизмом действия [3]. Известно, однако, что действие большинства ПГП проявляется только при сохранении хотя бы остаточной функции β-клеток. Поэтому характерное для прогрессирующего СД 2 типа уменьшение массы этих клеток и высвобождения ими инсулина препятствует достижению желаемого эффекта даже при терапии сразу несколькими пероральными средствами. По данным UKPDS, монотерапия метформином на протяжении 3 лет обеспечивала достижение целевого уровня гликемии (HbA1c менее 7%) только у 44% пациентов с ожирением, а спустя 9 лет число таких больных уменьшалось до 13% [2]. Хотя назначение второго перорального средства повышало качество контроля гликемии, спустя несколько лет у пациентов все равно возникала потребность в инсулине [2].

Метформин представляет собой препарат из группы бигуанидов, эффективность и безопасность которого в качестве ПГП хорошо обоснованы и который широко используется во всем мире на протяжении последних 20 лет [4]. Нередко он служит средством первой линии терапии сахарного диабета у пациентов с ожирением, так как обладает способностью уменьшать избыточный вес [5]. Двухфазный инсулин аспарт 30 (БИАсп 30) представляет собой комбинацию аналогов инсулина, в состав которой входит 30% растворимого инсулина аспарт короткого действия и 70% протамин-кристаллизованного инсулина аспарт (БИАсп 30, НовоМикс 30, Ново Нордиск А/С, Багсверд, Дания). Фармакодинамические исследования у больных СД 2 типа показали, что в составе БИАсп 30 инсулин аспарт сохраняет свойственные ему быстрое проявление действия и высокий максимум активности [6, 7]. Благодаря этому БИАсп 30 улучшает контроль концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде по сравнению с эквивалентными готовыми смесями инсулинов и в то же время обеспечивает поддержание требуемого уровня гликемии между приемами пищи [8, 9].

В настоящее время становится очевидной целесообразность комбинации инсулина и метформина для лечения больных СД 2 типа. Применение ПГП, подобных метформину, зачастую позволяет понизить дозу инсулина и, таким образом, частоту побочных эффектов по сравнению с монотерапией инсулином [4, 10]. Это делает комбинированную терапию особенно привлекательной в период перевода больных на инсулин. Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность подобной комбинации, которая позволяет понизить уровень HbA1c по меньшей мере на 2% без повышения риска гипогликемии и увеличения массы тела [11, 13]. Метформин обладает дополнительным преимуществом, обеспечивая уменьшение концентрации триглицеридов в плазме крови приблизительно на 30% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 5–10%. Одновременно он вызывает снижение содержания ингибитора-1 активатора плаз-

Разрешение на перевод статьи получено от Blackwell Publishing,
Permission Contract N: 1/73049, 20 января 2006 г. Tel.: +44 (0) 1865 476158;
E-mail: righs_temp1@oxon.blackwellpublishing.com

миногена, что положительно сказывается на состоянии гиперкоагуляции, часто встречающемся при СД 2 типа [4]. Эти положительные клинические и метаболические эффекты метформина создают предпосылки для более раннего начала инсулинотерапии, которая помогает снизить число и тяжесть нежелательных последствий хронической глюкотоксичности и липотоксичности и, таким образом, уменьшить нагрузку на секреторную функцию β-клеток и увеличить продолжительность эндогенной секреции инсулина [14]. Этим метформин отличается от других ПГП, таких как препараты сульфонилмочевины, которые могут оказывать отрицательное действие, вызывая избыточную стимуляцию β-клеток [14].

Настоящее исследование имеет целью сравнить качество контроля гликемии посредством монотерапии БИАсп 30 или в комбинации с метформином по сравнению с терапией сульфонилмочевинным препаратом глибенкламидом в комбинации с метформином у больных СД 2 типа, у которых не удается добиться адекватной компенсации заболевания с помощью одного метформина. Эффективность терапии в субпопуляции больных с низким качеством контроля гликемии в предшествовавшем исследованию периоде оценивалась посредством post-hoc анализа.

Методы

Настоящее испытание проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и Сводом международных стандартов клинических исследований (GCP) и было одобрено локальными этическими комитетами. Перед началом исследования от всех его участников было получено письменное информированное согласие. Критериями исключения служили такие серьезные нарушения здоровья, как пролиферативная ретинопатия, нарушение функции печени или почек, тяжелая рецидивирующая гипогликемия, сердечные заболевания, анемия или изменение дозы лекарственных средств, влияющих на обмен глюкозы.

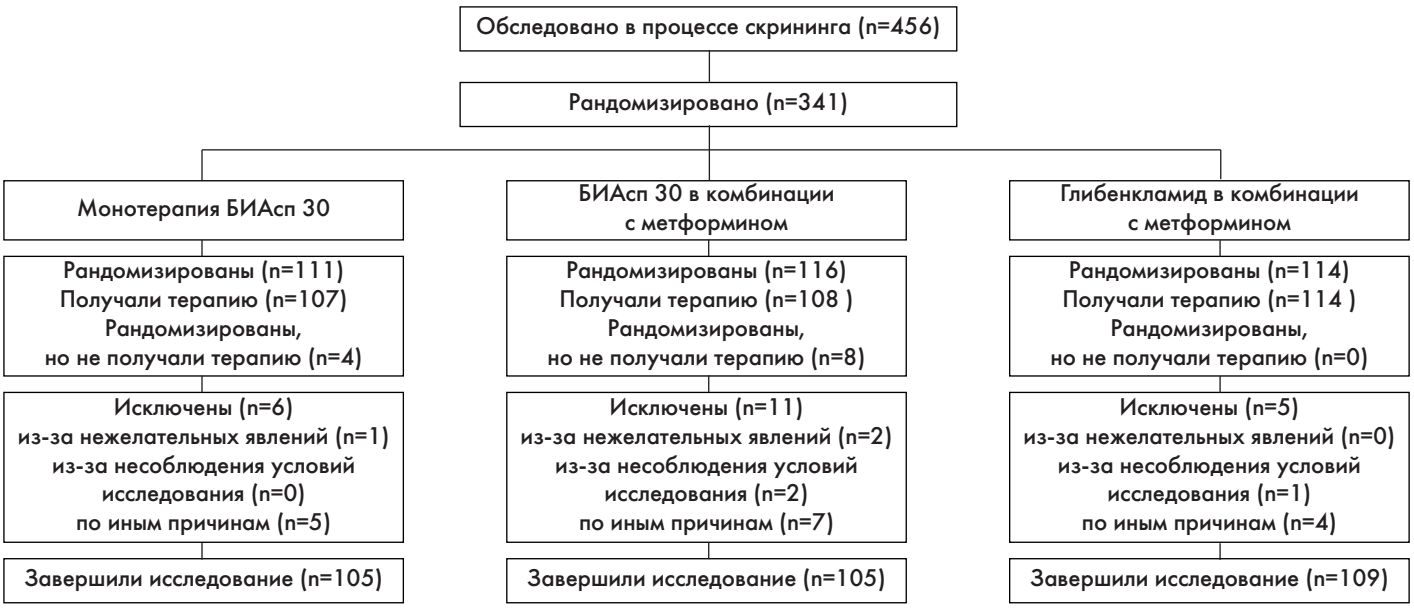
План исследования, дозы и подбор терапевтических режимов

Настоящее международное открытое испытание на параллельных группах пациентов проводилось в 11 странах (Хорватия, Чешская Республика, Дания, Франция, Греция, Венгрия, Норвегия, Польша, Португалия, Россия и Испания). В нем принимал участие в общей сложности 341 больной СД 2 типа; все пациенты были произвольно разделены на 3 группы, в одной из которых они получали только БИАсп 30, в другой БИАсп 30 в комбинации с метформином, а в третьей – метформин в комбинации с сульфонилмочевинным препаратом (глибенкламидом). Разделение на группы проводилось с помощью телефонной системы рандомизации (Interactive Voice Response System), которая автоматически предписывала тот или иной режим терапии в соответствии с предварительно подготовленным рандомизационным списком. В период подбора пациентов для включения в исследование каждый из них получал как минимум 850 мг метформина в день на протяжении по меньшей мере 1 месяца.

Начальная суточная доза БИАсп 30 у пациентов, получавших его в комбинации с метформином, составляла 0,2 ед/кг веса тела, а у получавших только БИАсп 30 – 0,3 ед/кг веса тела. Половину каждой дозы вводили непосредственно (за 0–5 мин) перед завтраком, а другую половину – непосредственно перед основным вечерним приемом пищи. Общую суточную дозу БИАсп 30 для отдельных пациентов корректировали каждые 1–7 дней изменяя ее на 2–4 единицы за одну инъекцию. Утреннюю дозу БИАсп 30 подбирали, исходя из результатов определения концентрации глюкозы в крови после завтрака и перед обедом (целевой уровень 5–8 ммоль/л). Пациентам, получавшим препарат сульфонилмочевины, рекомендовалось начинать прием глибенкламида в дозе 1,75 мг ежедневно и постепенно увеличивать ее каждые 3–7 дней на 1,75 мг до достижения максимальной суточной величины 10,5 мг [15]. В тех случаях, когда суточная доза превышала эту величину, пациенты получали 7 мг глибенкламида утром, а остальное количество препарата во время вечернего приема пищи.

После рандомизации всех пациентов переводили с использовавшегося ими метформина на метформин, поставлявшийся координаторами исследования (глюкофаж производства Лифа Сантэ, Франция). В обеих группах пациентов, получавших комбинированную терапию, среднесуточная доза метформина сохранялась на том же уровне, что и до начала исследования, т.е. примерно 1600 мг (от 500 до 3000). Использовались таблетки, содержавшие 500 или 850 мг метформина гидрохлорида. В тех случаях, когда комбинация таблеток по 500 и/или 850 мг не обеспечивала точно такой же суточной дозы препарата, которую данный пациент получал до включения в исследование, подбиралась комбинация, обеспечивавшая максимальное приближение к этой дозе. Дозировки метформина обычно корректируются, исходя из индивидуальной максимально переносимой и максимально эффективной доз

Распределение пациентов по подгруппам, получавшим разные режимы терапии



препарата; в данном исследовании средние дозы находились в диапазоне типичных величин, предписываемых больным СД 2 типа.

Конечные точки

Первичной конечной точкой служило содержание HbA1c в конце исследования с использованием базального содержания HbA1c в качестве коварианты. Вторичные конечные точки включали гликемические профили, построенные по результатам 8 определений концентрации глюкозы (проводившихся до и через 90 мин после завтрака, обеда и ужина, перед отходом ко сну и в 2 ч ночи), весы тела, концентрации триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Содержание HbA1c определяли с помощью ВЭЖХ с использованием системы Bio-Rad Diagnostics. Для получения гликемических профилей пациенты измеряли концентрацию глюкозы в крови с помощью глюкометров (One Touch Profile, LifeScan, США), которые предоставлялись компанией Ново Нордиск А/С. Концентрацию липидов натощак определяли стандартными лабораторными методами. Ее, а также вес тела регистрировали накануне исследования и спустя 4, 8 и 12 нед после его начала. Профили концентрации глюкозы получали через 1, 2, 4, 8, 12 и 16 нед после начала исследования и в предшествовавшем ему периоде.

Оценка безопасности

У всех получавших лечение пациентов (популяция для оценки безопасности терапии) регистрировалось каждое побочное явление, возникавшее на протяжении исследования и квалифицировавшееся как нежелательное. Тяжелыми считались побочные явления, вызывавшие смерть или угрожавшие жизни больного, требовавшие длительной госпитализации или приводившие к инвалидизации. Эпизоды гипогликемии подразделялись на тяжелые (при концентрации глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л, когда больной нуждался в посторонней помощи, в приеме пищи или внутривенном введении глюкозы) и слабые (с которыми больной справлялся самостоятельно при концентрации глюкозы более 2,8 ммоль/л или когда концентрация глюкозы превышала 2,8 ммоль/л в отсутствие клинических симптомов гипогликемии). Регистрировались также симптомы, приписывавшиеся наличию гипогликемии, которое, однако, не подтверждалось результатами измерения концентрации глюкозы в крови.

Статистический анализ

Анализ мощности выборки проводили для первичной конечной точки (содержание HbA1c в конце исследования) исходя из стандартного отклонения внутригруппового различия (0,85%), на основании оценок, полученных в одном из предшествовавших исследований с участием больных СД 2 типа [16]. Ожидалось, что 10–15% участников выбудут из исследования, поэтому 450 пациентов (по 150 в каждой группе) составляют достаточную выборку (более 90%) для выявления 0,35% различия уровня гликемии на протяжении

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов общей популяции

Показатели	Терапевтический режим		
	БИАсп 30	БИАсп 30 в комбинации с метформином	Глибенкламид в комбинации с метформином
Число пациентов	107	108	114
Средний возраст, годы (ст.откл.)	55,2 (10,3)	56,4 (9,0)	58,1 (8,8)
Мужчины/женщины	50/57	53/55	52/62
Средний вес, кг (ст.откл.)	87,3 (16,5)	85,1 (15,1)	84,0 (13,4)
Показатель массы тела, кг/м^2 (ст.откл.)	30,9 (4,5)	30,4 (4,0)	30,5 (4,4)
Средняя продолжительность диабета, годы (ст.откл.)	8,2 (7,1)	6,7 (5,7)	8,1 (6,2)
Среднее содержание HbA1c , в процентах (ст.откл.)	9,6 (1,5)	9,3 (1,3)	9,4 (1,4)
Средняя концентрация холестерина ЛВП, ммоль/л (ст.откл.)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,2)
Средняя концентрация триглицеридов, ммоль/л (ст.откл.)	2,6 (2,5)	2,8 (2,4)	2,2 (2,0)

Примечание: в скобках – ст. отткл;
БИАсп 30 – двухфазный инсулин аспарт 30; ЛВП – липроротеины высокой плотности

длительного периода между группами больных, получающих разные режимы терапии.

Результаты определения HbA1c в конце исследования анализировали с помощью модели ANOVA, используя в качестве фиксированных показателей терапевтический режим и страну проведения исследования, а в качестве ковариаты – содержание HbA1c до начала исследования. Результат каждого из 8 измерений концентрации глюкозы анализировался индивидуально, с помощью той же модели, которая использовалась для анализа первичной конечной точки. Достоверность изменений веса тела, концентраций триглицеридов и холестерина ЛВП оценивалась посредством вариационного анализа результатов повторных измерений с использованием в качестве фиксированных показателей режима терапии, страны исследования, общего числа визитов и числа визитов в пересчете на данный вид терапии, а в качестве ковариаты – базальное значение соответствующего параметра. Число эпизодов слабой гипогликемии и общее количество гипогликемических эпизодов (включая слабые, тяжелые и только симптоматические) анализировали с помощью лог-линейной регрессивной модели Пуассона, используя в качестве факторов режим терапии и страну проведения исследования. Формальный статистический анализ частоты тяжелых гипогликемических эпизодов отдельно не проводился ввиду их небольшого числа. При анализах использовались наборы данных, имевшихся для всех завершивших исследование пациентов (intention-to-treat (ITT)-анализ, n=329) или для их отдельных подгрупп. Нежелательные явления регистрировались у всех получавших лечение больных (т.е. в популяции для оценки безопасности терапии, которая в данном испытании была идентична ITT-популяции, n=329). Различия между подгруппами по всем первичным и вторичным конечным точкам анализировались в соответствии с методическими указаниями Агентства по оценке лекарственных препаратов (EMEA) для коррекции на базальные ковариаты [17]. За исключением специально оговоренных случаев, значения конечных точек представлены как средние величины ± стандартная ошибка [среднее (s.e.m.)].

Считалось, что пациенты с неудовлетворительной компенсацией диабета в предшествовавшем исследованию периоде представляют популяцию, которая может иначе реагировать на терапию нежели остальные участники. Поэтому проводился post-hoc анализ первичной конечной точки – содержания HbA1c и нескольких вторичных конечных точек в отдельных субпопуляциях пациентов, принимая во внимание качество контроля гликемии на момент включения в исследование. Показателем неудовлетворительного контроля гликемии в условиях терапии метформином служило содержание HbA1c в крови 9,0% или более, которое соответствовало средней концентрации глюкозы порядка 13,5 ммоль/л [18]; при содержании HbA1c ниже 9,0% компенсация считалась удовлетворительной. Эта произвольная классификация базировалась на общепринятом определении качества гликемического контроля [19]. Post-hoc анализ с учетом

качества контроля гликемии считался достоверным на том основании, что исследование включало достаточно репрезентативные субпопуляции (193 пациента, имевших исходное содержание HbA1c 9,0% или более, и 136 пациентов с исходным содержанием HbA1c менее 9,0%) и что больные с этими показателями HbA1c были достаточно равномерно распределены между группами, получавшими разные режимы терапии, а до начала исследования были сопоставимы во всех остальных отношениях.

Результаты

Характеристики пациентов общей популяции на момент включения в исследование приведены в табл. 1, а распределение их по группам после рандомизации показано на схеме. По меньшей мере 96% пациентов в каждой группе полностью завершили исследование. В общей сложности 12 пациентов выбыли из него до начала предписанной терапии, поэтому конечная численность популяции для оценки безопасности терапии составляла 329 человек. Причинами исключения из исследования были нежелание пациентов использовать инсулин, личные или семейные соображения, несоблюдение условий исследования или отказ от участия в нем.

В субпопуляции, имевшей исходное содержание HbA1c 9,0% или более, монотерапию БИАсп 30, БИАсп 30 в комбинации с метформином и глибенкламид в комбинации с метформином получали соответственно 64, 58 и 71 человек, а в популяции с базальным содержанием HbA1c менее 9,0% – соответственно 43, 50 и 43 пациентов. Пациенты обеих субпопуляций существенно не отличались по основным демографическим характеристикам в период, предшествовавший началу исследования (см. табл. 1).

Эффективность

В общей популяции среднее содержание HbA1c в крови уменьшилось у пациентов всех 3 групп. У пациентов, получавших монотерапию БИАсп 30, содержание HbA1c понижалось на 1,6%, у получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином – на 1,7%, а у получавших глибенкламид в комбинации с метформином – на 1,7% (рис. 1). В конце исследования содержание HbA1c у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином, было достоверно меньше, чем у пациентов, получавших только БИАсп 30 [различие между группами 0,39% (0,15), p=0,007] (табл. 2). У пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином,

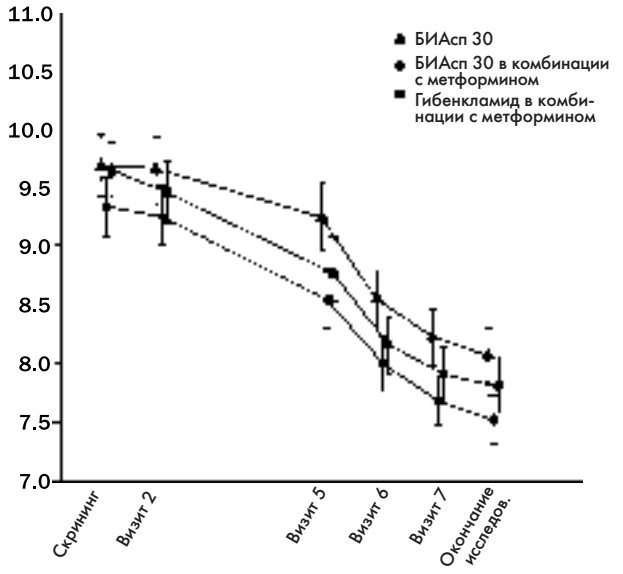


Рис. 1. Сравнительное уменьшение содержания HbA1c в период исследования в общей популяции у пациентов, получавших только БИАсп 30, БИАсп 30 в комбинации с метформином или глибенкламид в комбинации с метформином.

содержание HbA1c в численном выражении было меньше, чем у получавших глибенкламид в комбинации с метформином, однако различие было недостоверным [0,20% (0,15)].

В субпопуляции с базальным уровнем HbA1c 9,0% или более содержание HbA1c в конце исследования у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином, было ниже, чем после терапии глибенкламидом в комбинации с метформином [различие между обеими группами 0,46% (0,21), p=0,027)]. Остальные различия содержания HbA1c между группами данной субпопуляции были недостоверны (см. табл. 2). В субпопуляции, имевшей исходный уровень HbA1c менее 9,0%, его содержание в конце периода исследования было ниже у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином, по сравнению с пациентами, получавшими только БИАсп 30 [различие между группами -0,42% (0,20), p=0,04], и у пациентов, получавших глибенкламид в комбинации с метформином, по сравнению с получавшими монотерапию БИАсп 30 [различие между группами -0,65% (0,21), p=0,003].

Восьмикратное измерение концентрации глюкозы в крови проводилось каждым пациентом накануне рандомизации и в конце периода исследования (рис. 2). В общей популяции средняя концентрация глюкозы в каждой точке гликемического профиля уменьшалась на протяжении исследования при любом режиме терапии. Концентрация глюкозы через 90 мин после обеда у пациентов, получавших глибенкламид в

Таблица 2

Различия между группами пациентов, получавших разную терапию, в конце исследования для всех конечных точек в общей популяции и в субпопуляциях с базальным содержанием HbA1c менее 9% и 9% или больше

Показатель	Общая популяция			Субпопуляция (HbA1c<9%)			Субпопуляция (HbAlc ≥9%)		
	БИАсп 30 в комбинации с метформином - БИАсп 30	Глибенкламид в комбинации с метформином -БИАсп 30	Глибенкламид в комбинации с метформином -БИАсп 30 в комбинации с метформином	БИАсп 30 в комбинации с метформином -БИАсп 30	Глибенкламид в комбинации с метформином - БИАсп 30	Глибенкламид в комбинации с метформином -БИАсп 30 в комбинации с метформином	БИАсп 30 в комбинации с метформином - БИАсп 30	Гглибенкламид в комбинации с метформином -БИАсп 30	Гглибенкламид в комбинации с метформином - БИАсп 30 в комбинации с метформином
HbA1c, %	-0.39 (0.15)†	-0.20 (0.15)	0.20 (0.15)	-0.42 (0.20)*	-0.65 (0.21)†	-0.23 (0.20)	-0.39 (0.21)	0.07 (0.20)	0.46 (0.21)*
Вес тела, кг	-0.80 (0.41)	-1.46 (0.41)‡	-0.66 (0.41)	0.31 (0.59)	-0.74 (0.61)	-1.05 (0.59)	-1.54 (0.57)†	-1.96 (0.55)‡	-0.43 (0.56)
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	0.23 (0.14)	0.08 (0.14)	-0.15 (0.14)	0.09 (0.20)	-0.02 (0.21)	-0.11 (0.20)	0.22 (0.20)	0.09 (0.18)	-0,13 (0.19)
Концентрация холестерина ЛВП , ммоль/л	0.01 (0.03)	-0.04 (0.03)	-0.05 (0.03)	0.00 (0.05)	-0.06 (0.05)	-0.06 (0.05)	0.00 (0.03)	-0.03 (0.03)	-0.03 (0.03)
Концентрация глюкозы, ммоль/л									
перед завтраком	-0.05 (0.27)	0.01 (0.27)	0.07 (0.27)	-0.41 (0.31)	-0.53 (0.31)	-0.11 (0.31)	0.11 (0.42)	0.18 (0.39)	0.08 (0.40)
после завтрака§	0.00 (0.41)	0.29 (0.40)	0.29 (0.40)	-0.36 (0.56)	-0.42 (0.58)	-0.06 (0.57)	0.19 (0.59)	0.43 (0.56)	0.24 (0.56)
перед обедом	0.11 (0.30)	0.43 (0.30)	0.33 (0.30)	-0.41 (0.35)	-0.54 (0.35)	-0.14 (0.35)	0.57 (0.48)	1.07(0.45)*	0.50 (0.46)
после обеда§	-0.33 (0.36)	-0.74 (0.36)*	-0.41 (0.36)	-1.46 (0.51)†	-2.08 (0.52)‡	-0.62 (0.51)	0.24 (0.51)	-0.22 (0.49)	-0.46 (0.50)
перед ужином	-0.06 (0.35)	-0.57 (0.34)	-0.51 (0.34)	-0.76 (0.47)	-1.09 (0.48)*	-0.33 (0.47)	0.60 (0.50)	-0.22 (0.48)	-0.82 (0.48)
после ужина§	-0.17 (0.37)	-0.15 (0.37)	0.02 (0.37)	-0.76 (0.46)	-0.65 (0.47)	-0.11 (0.47)	0.31 (0.55)	-0.18 (0.53)	-0.49 (0.54)
перед сном	-0.41 (0.34)	-0.02 (0.34)	0.39 (0.33)	-1.05 (0.47)*	-0.42 (0.47)	0.63 (0.46)	0.15 (0.51)	0.18 (0.48)	0.03 (0.48)
02:00	-0.31 (0.30)	-0.36 (0.30)	-0.06 (0.30)	-0.75 (0.34)*	-0.62 (0.36)	0.13 (0.36)	-0.01 (0.47)	-0.31 (0.44)	-0.30 (0.44)
Среднее увеличение после приема пищи +	-0.15 (0.21)	-0.14 (0.21)	0.01 (0.21)	-0.32 (0.29)	-0.35 (0.29)	-0.03 (0.29)	-0.11 (0.31)	-0.17 (0.29)	-0.06 (0.30)
Средняя концентрация глюкозы крови**	-0.10 (0.25)	-0.16 (0.25)	-0.06 (0.25)	-0.82 (0.30)†	-0.88 (0.31)†	-0.06 (0.30)	0.40 (0.39)	0.12 (0.37)	-0.28 (0.38)

Все значения – средние величины (s.e.m). Нормальный диапазон концентраций триглицеридов: 0-2.25ммоль/л; нормальный диапазон концентраций холестерина ЛВП: 0.91–2.5 ммоль/л.
*p < 0.05.
† p<0.01.
‡ p< 0.001.
§ через 90 мин.
+ Среднее увеличение концентрации глюкозы после трехкратного на протяжении суток приема пищи.
** Среднее по восьми точкам гликемического профиля.

комбинации с метформином, была достоверно ниже, чем у получавших монотерапию БИАсп 30 [различие между группами: -0,74 (0,36) ммоль/л, p=0,038]. Пациенты всех 3 групп не отличались по уровню глюкозы в 7 остальных точках гликемического профиля и по степени прироста концентрации глюкозы после еды (среднему повышению после завтрака, обеда и ужина) (см. табл. 2). Тем не менее, в конце исследования, концентрация глюкозы после обеда в крови пациентов, получавших глибенкламид в комбинации с метформином, повышалась слабее, чем у получавших только БИАсп 30 [различие между группами -1,12 (0,33) ммоль/л, p<0,001] или БИАсп 30 в комбинации с метформином [различие между группами -0,70 (0,33) ммоль/л, p=0,036].

Характер изменений в субпопуляции, имевшей базальное содержание HbA1c менее 9%, отличался от наблюдавшегося в общей популяции. В частности, средняя концентрация глюкозы у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином, была меньше, чем у получавших монотерапию БИАсп 30 [различие между группами -0,82 (0,30) ммоль/л, p=0,008], а у получавших глибенкламид в комбинации с метформином меньше чем при монотерапии БИАсп 30 [различие между группами -0,88% (0,31) ммоль/л, p=0,005]. Кроме того, средняя концентрация глюкозы в крови после обеда, перед сном

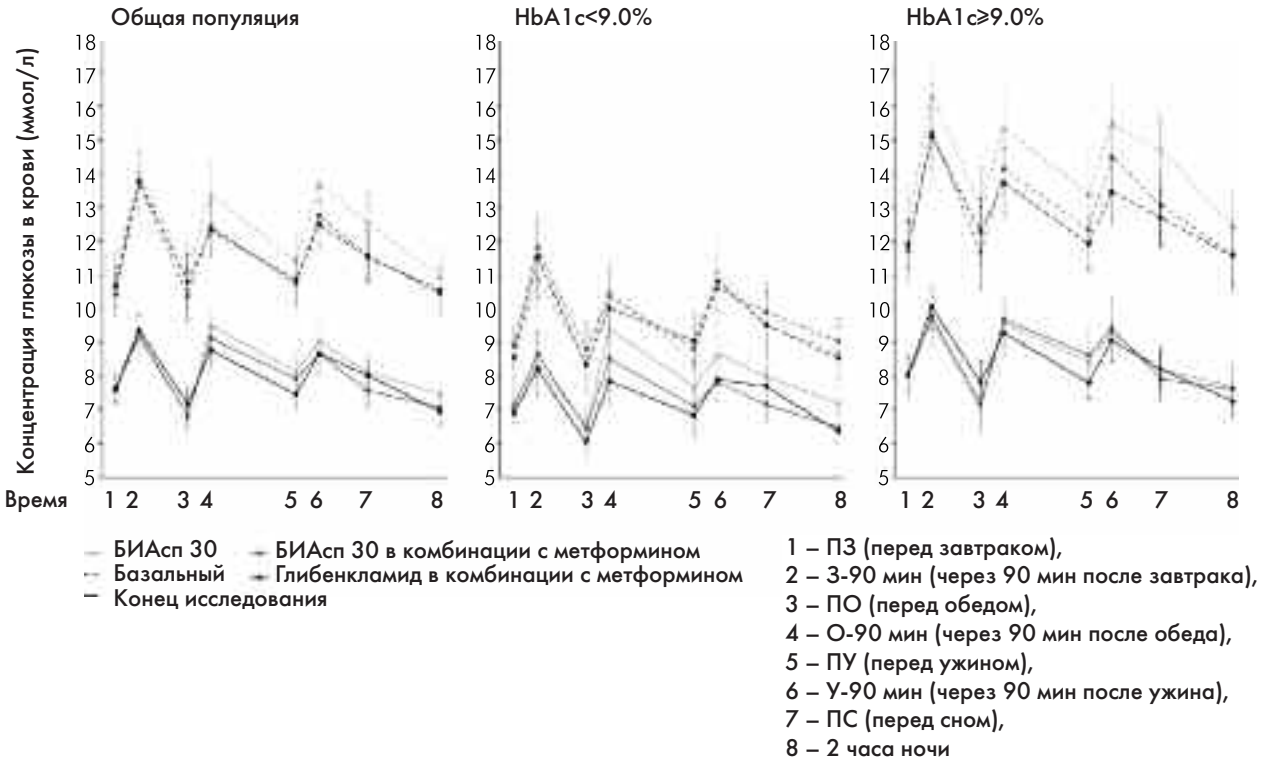


Рис. 2. Усредненные гликемические профили, построенные по 8 точкам (± s.e.m.), до начала исследования и после его окончания для общей популяции и для субпопуляций с удовлетворительным (HbA1c менее 9,0%) и неудовлетворительным (HbA1c 9,0% или более) контролем гликемии.

и в 2 часа ночи у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином, была достоверно ниже, чем у получавших только БИАсп 30 (см. табл. 2). Далее, средняя концентрация глюкозы после обеда и перед ужином у пациентов, получавших глибенкламид в комбинации с метформином, была ниже чем при монотерапии БИАсп 30. Пациенты в группах, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином или глибенкламид в комбинации с метформином, достоверно не отличались по уровню гликемии (см. табл. 2). В субпопуляции, имевшей базальное содержание HbA1c 9,0% или более, концентрация глюкозы в крови перед обедом у пациентов, получавших монотерапию БИАсп 30, была ниже, чем у получавших глибенкламид в комбинации с метформином [различие между группами: 1,07 (0,45) ммоль/л, p=0,02].

На протяжении исследования у всех получавших терапию пациентов отмечалось небольшое увеличение массы тела: в подгруппе, получавшей монотерапию БИАсп 30, оно составляло 1,6 кг, у получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином 0,8 кг и у получавших глибенкламид в комбинации с метформином 0,1 кг. Вес в конце исследования достоверно не отличался в группах пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином или глибенкламид в комбинации с метформином [различие между группами -0,66 (0,41) кг, p=0,10]; после терапии БИАсп 30 в комбинации с метформином он слабо, но достоверно отличался по сравнению с больными, получавшими только БИАсп 30 [различие между группами -0,80 (0,41) кг, p=0,051] (см. табл. 2). После завершения исследования средний вес тела больных, получавших глибенкламид в комбинации с метформином, был меньше, чем у получавших монотерапию БИАсп 30 [различие между группами -1,46 (0,41) кг, p<0,001].

Ко времени завершения исследования концентрация триглицеридов в крови уменьшилась у пациентов всех 3 групп: на 0,5–0,6 ммоль/л у всех получавших БИАсп 30 и на 0,3 ммоль/л у получавших глибенкламид в комбинации с метформином. Однако статистически достоверные различия этого показателя между тремя группами в конце исследования отсутствовали [2,0 (1,2) ммоль/л; 2,3 (1,5) ммоль/л и 2,0 (1,1) ммоль/л)] для пациентов, получавших соответственно монотерапию БИАсп 30, БИАсп 30 в комбинации с метформином и глибенкламид в комбинации с метформином. Одновременно у пациентов всех 3 групп незначительно (на 0,1–0,2 ммол/л) повышалась концентрация холестерина ЛВП, однако статистически достоверные отличия между группами отсутствовали. Аналогичные результаты

Таблица 3

Сравнение эпизодов слабой и только симптоматической гипогликемии у пациентов общей популяции, получавших монотерапию БИАсп 30, БИАсп 30 в комбинации с метформином или глибенкламидом в комбинации с метформином на протяжении 16-недельного периода исследования

Число эпизодов гипогликемии	БИАсп 30	БИАсп 30 в комбинации с метформином	Глибенкламид в комбинации с метформином
Все пациенты, получавшие исследовавшиеся препараты	107	108	114
Пациенты, имевшие хотя бы один слабый эпизод гипогликемии (число эпизодов)	10 (20)	13 (23)	9 (28)
Пациенты, имевшие только симптоматические эпизоды гипогликемии (число эпизодов)	22 (44)	22 (44)	23 (43)
Частота гипогликемических эпизодов *	0,037	0,039	0,04

* Число гипогликемических эпизодов, включая слабые и только симптоматические, в пересчете на одного пациента в неделю. В данном исследовании популяция для оценки безопасности терапии была той же самой, что и вся популяция больных, получавших ту или иную терапию (ITT- популяция).

были получены при сопоставлении этих показателей в обеих субпопуляциях.

На протяжении исследования постепенно увеличивались дозы БИАсп 30 и глибенкламида. Средняя доза БИАсп 30 в течение 16 нед повышалась (± стандартное отклонение) с 0,3 до 0,51 (0,25) ед/кг в день в условиях монотерапии и с 0,2 до 0,30 (0,12) мг/кг в день у пациентов, получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином. Средняя начальная доза глибенкламида составляла 2,33 (1,38) мг, а ко времени окончания исследования возрастала до 6,58 (4,18) мг. Доза метформина оставалась неизменной на всем протяжении исследования (приблизительно 1660 мг в день) и не отличалась во всех группах пациентов, получавших этот препарат.

Безопасность и частота гипогликемии

За время проведения исследования было зарегистрировано 201 нежелательное явление. Число пациентов, имевших хотя бы одно нежелательное явление, составляло 42% среди получавших монотерапию БИАсп 30, 31% – среди получавших БИАсп 30 в комбинации с метформином и 24% – у получавших глибенкламид в комбинации с метформином. Все нежелательные явления, кроме одного, были слабыми или умеренной тяжести; большинство их (95%) не было связано с применением исследовавшихся лекарственных средств. Не отмечалось преобладания одного какого-либо типа нежелательных явлений над другими либо преимущественного поражения того или иного органа. Во всех группах чаще всего регистрировались инфекции верхних дыхательных путей (6–7%), боли в спине (3–6%) и головная боль (4–7%). За время исследования было зарегистрировано 5 серьезных нежелательных явлений, однако они, по-видимому, не были связаны с действием исследовавшихся препаратов. В это число входит случай смерти одного пациента в домашних условиях вследствие инфаркта миокарда, который, по мнению исследователя, развился вне связи с проводившейся терапией (БИАсп 30 в комбинации с метформином на протяжении 44 дней).

Тяжелые случаи гипогликемии на протяжении исследования отсутствовали. Отдельные группы не отличались ни по числу эпизодов слабой или только симптоматической гипогликемии, ни по количеству пациентов, имевших такие эпизоды (табл. 3). Кроме того, частота таких эпизодов (число в пересчете на пациента в неделю) во всех группах была одинаковой, и статистически достоверные различия безопасности терапии в обследовавшейся популяции отсутствовали.

Обсуждение

В последние годы появляется все больше данных о преимуществах комбинированной терапии СД 2 типа метформином и инсулином [11, 12]. Благотворное действие БИАсп 30, снижающего концентрацию глюкозы в постпрандиальном периоде [8, 9], наряду с положительным исходом терапии при сочетанном применении этого препарата и метформина подтверждает целесообразность использования данной двухкомпонентной комбинации. В настоящем исследовании инъекции БИАсп 30 дополнительно к приему метформина позволили повысить эффективность контроля гликемии в отсутствие тяжелых гипоглике-

мических эпизодов и увеличения частоты слабой или только симптоматической гипогликемии. Одновременно отмечалась позитивная тенденция к подавлению развития факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (улучшение профиля сывороточных липидов).

У пациентов с содержанием HbA1c в крови до начала исследования 9% или более терапия БИАсп 30 в комбинации с метформином приводила к значительному уменьшению данного показателя примерно до такой же величины, как после терапии глибенкламидом в комбинации с метформином. Этот результат близок к ожидавшемуся, а именно: повышенный уровень гликемии предполагает ослабленную функции β-клеток [20], а действие указанных пероральных препаратов проявляется только в условиях эндогенной секреции инсулина; в связи с этим маловероятно, что прием двух ПГП пациентами с плохо компенсированным диабетом (т.е. с более выраженным нарушением функции β-клеток) даст более выраженный терапевтический эффект, чем введение инсулина в комбинации с одним ПГП.

В одном из недавних исследований оценивались последствия изъятия метформина из его комбинации с инсулином, использовавшейся для лечения СД 2 типа [21]. Отмена метформина сопровождалась заметным ухудшением качества гликемического контроля, что свидетельствует о значительном вкладе этого препарата в успех комбинированной терапии. Данное наблюдение подтверждает также результат, полученный в описываемом испытании, где терапия БИАсп 30 в комбинации с метформином обеспечивала более высокую эффективность контроля гликемии по сравнению с монотерапией БИАсп 30. К концу исследования пациенты, получавшие БИАсп 30 в комбинации с метформином, нуждались в меньших дозах инсулина, чем больные, получавшие только БИАсп 30. Это подтверждает ранее полученные данные, согласно которым метформин уменьшает потребность в инсулине у СД 2 типа [11, 12]. Снижение доз инсулина неизбежно сопровождается уменьшением прироста веса тела.

Интенсивная инсулинотерапия неразрывно связана с приростом веса тела [9]. В частности, исследование UKPDS [1] показало, что в условиях инсулинотерапии вес тела больных увеличивался в среднем на 4,0 кг на протяжении 10-летнего периода по сравнению с 1,7 кг у пациентов, получавших глибенкламид. В связи с этим отрадно отметить, что в данном исследовании терапия БИАсп 30 в комбинации с метформином оказывала более выраженное благоприятное действие на динамику веса тела по сравнению с монотерапией БИАсп 30. Кроме того, улучшение качества контроля гликемии под воздействием терапии БИАсп 30 в комбинации с метформином сопровождалось менее выраженными нежелательными изменениями веса тела по сравнению с наблюдавшимися у пациентов, получавших глибенкламид в комбинации с метформином.

Высказываются опасения, что инсулинотерапия может повышать риск развития гипогликемии [1]. Однако настоящее исследование не выявило различий частоты слабых гипогликемических эпизодов в условиях разных режимов терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем пациентов с СД 1 и 2 типов, терапия БИАсп 30 ассоциировалась с меньшим числом эпизодов слабой гипогликемии по сравнению с двухфазным человеческим инсулином и ее пониженной частотой в ночное время [9]. Эти данные подтверждаются результатами дополнительного исследования, в котором введение БИАсп 30 в дополнение к метформину приводило к улучшению гликемического контроля без повышения частоты гипогликемии [12].

Содержание HbA1c в конце исследования так же, как показатели концентрации глюкозы в 8 точках гликемического профиля, свидетельствуют о том, что более целенаправленный подбор дозировок БИАсп 30 в проведенном исследовании, возможно, позволил бы добиться целевого уровня гликемии (HbA1c 6,5% или менее) у большего количества больных [22]. Следует, однако, учитывать повышенную вероятность возникновения гипогликемии по мере интенсификации инсулинотерапии. Известно, например, что в группе больных, получавших интенсивную инсулинотерапию в исследовании DCCT, частота тяжелых эпизодов гипогликемии была почти в 3 раза выше, чем у пациентов в условиях обычного режима инсулинотерапии [23. 24]. В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что интенсификация терапии с использованием аналогов инсулина не обязательно ассоциируется со столь высокой частотой гипогликемии [25]. Неизвестно, приведет ли к повышению эффективности гликемического контроля дополнительная коррекция доз глибенкламида. Между тем применяемые дозировки метформина уже приблизились к максимально допустимым, а по имеющимся сведениям применение слишком высоких доз может вызвать развитие толерант-

ности к длительнодействующим производным сульфонилмочевины [26].

В заключение следует подчеркнуть, что дополнение терапии метформином инъекциями БИАсп 30 дает выраженный терапевтический эффект и хорошо переносится больными СД 2 типа, особенно при неудовлетворительной компенсации сопутствующих метаболических расстройств. В общей популяции отсутствовали существенные различия качества гликемического контроля при терапии БИАсп 30, БИАсп 30 в комбинации с метформином или глибенкламид в комбинации с метформином. Следовательно, комбинация инсулина с метформином обеспечивает удовлетворительный контроль гликемии и может использоваться в качестве способа его оптимизации у больных СД 2 типа.

Литература

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–883.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999; 281: 2005–2012.
3. Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Br J Cardiology 2000; 7: 625–631.
4. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its meta-bolic effects. Diabetes Rev 1998; 6: 89–131.
5. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002; 137: 25–33.
6. Jacobsen LV, Sњgaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 399–403.
7. Weyer C, Heinemann L, Heise T. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. Diabetes Care 1997; 20: 1612–1614.
8. McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind cross-over study in adults with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2002; 24: 530–539.
9. Böhm B, Home P, Behrend C, Kamp N, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 versus premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. Diabet Med 2002; 19: 393–399.
10. White JR. Combination oral agent/Insulin therapy in patients with type II diabetes mellitus. Clin Diab 1997; 15: 102–112.
11. Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1691–1698.
12. Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using oncedaily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. J Diabetes Complications 2003; 17: 307–313.
13. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Int Med 1999; 131: 182–188.
14. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 2231–2237.
15. The Danish Drug Catalogue. Pedersen C, ed. Danish Drug Information a/S. Elanders Publishing A/S, Oslo, Norway 2002, 676–677.
16. Data on file. Novo Nordisk 87/ANA/DCD/037/USA.
17. European Medicines Agency (EMEA) Committee for Proprietary Medicinal Products, Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates, 2003, CPMP/EWP/2863/99. Available at: http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/286399en.pdf.
18. Rohlfing CL, Wiedmeyer H, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c – Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002; 25: 275–278.
19. Wolffenbuttel BHR, Sels JJE, Rondasa GJWM et al. Prog-nostic factors for successful insulin therapy in subjects with type 2 diabetes. Netherlands J Med 1998; 54: 63–69.
20. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249–1258.
21. Tong PC, Chow CC, Jorgensen LN, Cockram CS. The contribution of metformin to glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin. Diabetes Res Clin Prac 2002; 57: 93–98.
22. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 1999; 16: 716–730.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications trial. Diabetes Care 1995; 18: 1451–1427.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1997; 46: 271–286.
25. Heller S. Reducing complications with insulin analogues. Int J Obes 2002; 26 (Suppl. 3): S31–S36.
26. Melander A, Donnelly R, Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas? Clin Pharmacokinet 1998; 34: 181–188.