

Перепечатано из журнала *Diabetes Research and Clinical Practice* 101 (2013) 317–325

**Инсулин детемир в лечении диабета 2 типа в не-западных
странах: данные о безопасности и эффективности, полученные
в наблюдательном исследовании A₁chieve**

Alexey Zilov, Nabil El Naggar, Siddharth Shah, Chunduo Shen, Jihad Haddad



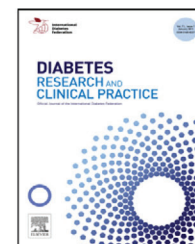
Contents available at Sciverse ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Инсулин детемир в лечении диабета 2 типа в не-западных странах: данные о безопасности и эффективности, полученные в наблюдательном исследовании A₁chieve^{☆,☆☆}

Alexey Zilov^{a,*}, Nabil El Naggar^b, Siddharth Shah^c, Chunduo Shen^d, Jihad Haddad^e

^a Кафедра эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет, Москва, Россия

^b Отделение внутренней медицины, больница Хай Альджаме, Джидда, Саудовская Аравия

^c Больница Бхатиа, Мумбай, Индия

^d Компания Novo Nordisk International Operations, Цюрих, Швейцария

^e Отделение эндокринологии, больница принца Хамзы, Амман, Иордания

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История статьи:

A₁chieve

Инсулин детемир

Неинтервенционное исследование

Диабет 2 типа

РЕЗЮМЕ

Цели: В настоящем подгрупповом анализе исследования A₁chieve изучены данные 15 545 пациентов, начавших лечение инсулином детемир ± пероральными сахароснижающими препаратами в условиях обычной клинической практики.

Методы: Исследование A₁chieve было 24-недельным, международным, проспективным, неинтервенционным исследованием эффективности и безопасности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа из не-западных стран, начавших лечение базальным инсулином детемир, болюсным инсулином аспарт или двухфазным инсулином аспарт 30, отдельно или в комбинациях условиях обычной клинической практики.

Результаты: Во всей исследуемой популяции через 24 нед. отмечалось улучшение уровня HbA_{1c}, который снизился с 9,5 ± 1,6% на 2,0 ± 1,6% [с 80 ± 17 на -22 ± 17 ммоль/моль] (-2,1 ± 1,6% [-23 ± 17 ммоль/моль] у участников исследования, не получавших ранее инсулин; -1,6 ± 1,7% [-17 ± 19 ммоль/моль] у получавших ранее инсулин пациентов). Уровень глюкозы в плазме натощак и постпрандальный уровень глюкозы в плазме также значительно снизились (p < 0,001), независимо от предшествующего лечения или географического региона. Частота тяжелых гипогликемий за 24 недели в обеих группах, как у не получавших ранее инсулин, так и получавших ранее инсулин, значительно уменьшилась (p < 0,0001). Средняя масса тела в целом уменьшалась на -0,4 ± 4,0 кг, а профиль артериального давления, липидный профиль, и самооценка качества жизни у всех пациентов, начавших терапию инсулином детемир, за 24 недели улучшились.

Заключение: У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые из-за плохого контроля гликемии начали лечение инсулином детемир, независимо от предшествующего лечения и географического региона, через 24 недели наблюдалось значимое улучшение контроля гликемии с одновременным улучшением переносимости лечения.

© 2013 Авторы. Издано Elsevier Ireland Ltd. Все права защищены.

[☆] Исследование финансировано компанией Novo Nordisk.

^{☆☆} Регистрация клинического исследования: Clinicaltrials.gov, NCT00869908.

* Адрес для переписки: Алексей Зиллов, к. м. н., Кафедра эндокринология, Первый Московский государственный медицинский университет, Погодинская ул. д. 1, Офис 622, Москва, Россия. Тел.: +7 903 718 0050.

Эл. почта: avzilov@hotmail.com (A. Zilov).

0168-8227/\$ – см. на обложке © 2013 Авторы. Издано Elsevier Ireland Ltd.

Все права защищены.

doi: 10.1016/j.diabres.2013.06.003

1. Введение

Основной целью лечения диабета является достижение удовлетворительного контроля гликемии, что снижает риск серьезных долгосрочных осложнений диабета [1–3]. Однако опубликованные данные показывают, что большинство пациентов с диабетом 2 типа (СД2) в

разных странах мира не достигают рекомендованных целевых показателей контроля гликемии [4–8].

Прогрессирующая потеря функции бета-клеток, характерная для СД2, в идеале требует одновременного изменения лечения, чтобы пациенты могли достичь и длительно поддерживать адекватный контроль гликемии. Большинству пациентов для достижения этой цели необходима инсулинотерапия [9,10]. В настоящее время аналоги инсулина получили широкое признание, и все чаще назначаются в виду особенностей их фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, а также на основании доказательств их эффективности и безопасности, полученных в клинических исследованиях [11]. Но до сих пор их эффективное применение для контроля гликемии остается по-прежнему сложной задачей, особенно в развивающихся странах, где наблюдается устойчивый рост распространенности диабета.

Назначение базального инсулина является простым, эффективным и хорошо проверенным вариантом начала инсулинотерапии у пациентов с СД2 [12,13]. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что базальный аналог инсулина детемир может эффективно улучшать контроль гликемии при меньшем риске гипогликемии, по сравнению с человеческим инсулином средней продолжительности действия НПХ [14–17], и ассоциируется с меньшим увеличением веса, чем терапия инсулином НПХ и базальным аналогом инсулина гларгином [14,15,17,18]. Дополнительные данные реальной клинической практики, полученные в больших гетерогенных популяциях, подтверждают клинические преимущества инсулина детемир (эффективность, меньший риск гипогликемии и меньшее увеличение веса) как у начинающих терапию базальным инсулином пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, так и при переводе с ранее применяемых препаратов инсулина [7,12,14,19,20].

Исследование A₁chieve было наблюдательным исследованием, в котором изучали безопасность и клиническую эффективность аналогов инсулина при СД2. Глобальный масштаб исследования A₁chieve, проведенного в 28 странах с различными ресурсами здравоохранения и этническим разнообразием, позволяет выявить влияние региона и особенностей страны на клинические исходы. Целью настоящего подгруппового анализа является изучить данные пациентов, начавших лечение инсулином детемир ± пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в условиях обычной клинической практики. Проведено сравнение исходов у пациентов в зависимости от предшествующей терапии, а также оценка региональных различий.

2. Методы

2.1. Дизайн исследования

Исследование A₁chieve было 24-недельным, международным, проспективным, многоцентровым, неинтервенционным исследованием пациентов с СД2, начавших принимать базальный инсулин детемир, болюсный инсулин аспарт или двухфазный инсулин аспарт 30 (в монотерапии или в комбинации), для оценки их безопасности и эффективности в условиях обычной клинической практики [7,21]. Это исследование было проведено в 28 странах Азии, Африки, Латинской Америки и Европы, сгруппированных в семь географических регионов: Китай, Южная Азия, Восточная Азия, Северная Африка, Ближний Восток и страны Персидского залива, Латинская

Америка и Россия. Всего в исследовании участвовало 66 726 пациентов из 3166 клинических центров, которые были набраны в период с января 2009 г. по июнь 2010 г.

2.2. Участники исследования и лечение

Ниже представлены клинические исходы пациентов с СД2, которым их лечащим врачом в условиях обычной клинической практики был назначен инсулин детемир. Пациенты могли быть включены в исследование при условии, что они не применяли исследуемые инсулины в течение >4 недель до включения в исследование. Из исследования были исключены пациенты с гиперчувствительностью к исследуемым препаратам или входящим в их состав вспомогательным веществам, а также беременные, кормящие грудью или планирующие беременность в течение ближайших 24 недель женщины. В случае назначения инсулина детемир был коммерчески доступен и финансировался в соответствии с обычной местной практикой лечения. Отбор пациентов, а также любые изменения дозы и сопутствующей терапии проводились по усмотрению участника и врача-консультанта. Для проведения данного исследования в каждой стране было получено разрешение Этического Комитета.

2.3. Оценки и достигнутые результаты

Первичной оценкой безопасности было количество серьезных нежелательных лекарственных реакций (СНЛР), включая случаи тяжелой гипогликемии, возникшие между исходным и заключительным визитами, которые считали связанными с применением инсулина детемир. Вторичные оценки безопасности включали изменение числа случаев гипогликемии за последние 4 недели перед промежуточным и заключительным визитами (примерно через 12 и 24 недели после исходного), по сравнению с последними 4 неделями перед исходным визитом, и число нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в период между исходным и заключительным визитами.

В качестве оценок эффективности использовали изменение уровня HbA_{1c}, глюкозы в плазме натощак (ГПН), постпрандальной глюкозы в плазме (ППГ), и массы тела в период между исходным, промежуточным и заключительным визитами, а также изменение систолического артериального давления (САД) и липидного профиля во время заключительного визита. Перечисленные показатели регистрировались врачами во время обычных клинических визитов, а также на основании записей в первичной медицинской документации, дневников самоконтроля пациентов и опроса пациентов; а лабораторные измерения выполнялись в местных лабораториях. Кроме того отмечали причину назначения врачом инсулина детемир.

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), оценивали с помощью опросника EQ-5D [22] во время исходного визита и через 24 недели лечения. Этот опросник был разработан для оценки подвижности, самообслуживания, обычной ежедневной активности, боли/дискомфорта и тревоги/депрессии и имеет вид визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) с оценкой текущего КЖСЗ пациентов от 0 до 100; где более высокая оценка соответствует лучшему ощущению здоровья. Все детали дизайна исследования, критерии оценки и достигнутые результаты были опубликованы ранее [7].

2.4. Статистические методы

Анализ показателей безопасности и эффективности проводили для каждого участника, включенного в исследование, имевшего данные, необходимые для такого анализа. Анализ был выполнен для всей когорты пациентов, кому был назначен инсулин детемир, разделенной на получавших и не получавших ранее инсулин, а также по географическим регионам (определено дизайном исследования). Сравнение между предшествующими исследованию вариантами терапии и регионами представлено только в виде описательной статистики. Изменения уровней HbA_{1c} , ГПН, ППГ, липидов и КЖ по сравнению с исходными значениями анализировали с помощью парного *t*-критерия; большинство данных представлено средними значениями (\pm стандартное отклонение [CO]), если не указано иначе. В связи с небольшим количеством в данном подгрупповом анализе пациентов из Китая, в таблицах, отражающих характеристики населения всего региона, представлены только описательные данные. Динамику частоты гипогликемических событий по сравнению с исходными данными и процент пациентов, сообщивших не менее чем об одном случае перенесенной гипогликемии, анализировали с помощью критерия МакНемара.

3. Результаты

3.1. Участники исследования

Из 66 726 пациентов, набранных в исследование *A₁chieve*, 15 545 начали инсулинотерапию с детемира \pm ПССП или были переведены на этот режим. Всего 86,9% пациентов завершили исследуемый период лечения, 13,1% вышли из исследования, из которых 7,5% потеряли контакт с лечащим врачом, 5,4% представили другие причины и 0,2% сообщили о нежелательных лекарственных реакциях. Перед включением в исследование 4,8% пациентов не получали никаких

препаратов для лечения диабета, а 72,9% пациентов лечились только ПССП. Из остальных 22,3% пациентов, которым была изменена предшествующая инсулинотерапия 64,4% были переведены с человеческого инсулина (из которых 50,6% были переведены с НПХ, 35,6% с готовой смеси человеческого инсулина, 8,1% с растворимого человеческого инсулина, 4,2% с базис-болюсной терапии НПХ/человеческим инсулином, а остальные 1,5% с других инсулинов), 26,9% были переведены с базального аналога инсулина гларгин и 8,7% были переведены с других видов инсулинотерапии. В целом, средняя (\pm CO) длительность диабета была выше в когорте пациентов, ранее получавших инсулин ($11,0 \pm 7,0$, по сравнению с $7,6 \pm 5,5$ лет). У участников, не получавших ранее инсулин, процент пациентов, принимавших более двух ПССП, уменьшился на 58% (с 27,7% до исследования до 11,7% через 24 недели). Большинство пациентов продолжили прием метформина (84%), однако уменьшился процент пациентов, принимавших препараты сульфаниламочевин (с 84,3% до исследования до 64,0% через 24 недели) и тиазолидиндионы (с 23,6% до исследования до 11,3% через 24 недели). Пациенты, ранее получавшие инсулинотерапию, также продолжали прием метформина (~80%), а использование препаратов сульфаниламочевин и тиазолидиндиона уменьшилось (с 61,5% до 53,4% и с 14,0% до 9,2%, соответственно). В конце исследования процент пациентов, получавших ранее инсулин и принимающих более двух ПССП, уменьшился с 11,5% (до исследования) до 9,9% через 24 недели лечения инсулином детемир.

Исходные демографические данные и распределение по регионам представлены в Таблице 1. Большинство пациентов, начавших лечение базальным инсулином детемир или переведенных на инсулин детемир, были из стран Ближнего Востока/Персидского залива и Восточной Азии (28,8 и 27,2%, соответственно) (Таблица 1). Характеристики пациентов имели такие же тенденции, как и во всей когорте; из региональных различий следует отметить, что большинство пациентов из России были женщины (70,0%), в то время как 65,5% пациентов в странах Ближнего Востока/Персидского залива

Таблица 1 – Количество пациентов и их характеристики в зависимости от предшествующей исследованию терапии и распределения по регионам в подгруппе терапии инсулином детемир и во всей популяции исследования *A₁chieve*.

Демографические данные	Подгруппа пациентов на терапии инсулином детемир			Популяция исследования <i>A₁chieve</i>		
	Вся когорта	Не получавшие ранее инсулин	Получавшие ранее инсулин	Вся когорта	Не получавшие ранее инсулин	Получавшие ранее инсулин
<i>n</i> (%)	15 545 (100)	12 078 (77,7)	3 467 (22,3)	66 726 (100)	44 872 (67,2)	21 854 (32,8)
Пол, М/Ж (%)	54,1/45,9	55,0/45,0	51,3/48,7	55,6/44,4	57,3/42,7	51,9/48,1
Возраст (лет)	54,6 (11,5)	54,0 (11,3)	56,8 (11,9)	54,0 (12,0)	53,2 (11,6)	55,6 (12,5)
Масса тела (кг)	76,6 (16,3)	76,5 (16,3)	76,7 (16,3)	72,9 (15,0)	71,7 (14,4)	75,3 (15,9)
ИМТ (кг/м ²)	28,2 (5,3)	28,2 (5,3)	28,4 (5,5)	27,1 (5,0)	26,7 (4,7)	27,9 (5,5)
Длительность диабета (лет)	8,4 (6,0)	7,6 (5,5)	11,0 (7,0)	8,0 (19)	80 (19)	79 (20)
>2 ПССП, <i>n</i> (%)	1 608 (11,7)	1 320 (12,1)	288 (10,2)	10 981 (20,1)	8 971 (23,1)	2 010 (12,7)
Hbс (ммоль/моль/%)	9,5 (1,6) [80]	9,5 (1,6) [80]	9,3 (1,7) [78]	9,5 (1,7) [80]	9,5 (1,7) [80]	9,4 (1,8) [79]
Географический регион (% когорты)						
Китай	137 (100)	88 (64,2)	49 (35,8)	11 020 (100)	8 206 (74,4)	2 814 (25,6)
Южная Азия	3 079 (100)	2 608 (84,7)	471 (15,3)	22 447 (100)	18 067 (80,5)	4 380 (19,5)
Восточная Азия	4 230 (100)	3 195 (75,5)	1 035 (24,5)	10 032 (100)	6 594 (65,7)	3 438 (34,3)
Северная Африка	1 746 (100)	1 250 (71,6)	496 (28,4)	4 039 (100)	1 969 (48,7)	2 070 (51,3)
Ближний Восток и страны Персидского залива	4 474 (100)	3 560 (79,6)	914 (20,4)	14 976 (100)	7 501 (50,1)	7 475 (49,9)
Латинская Америка	643 (100)	405 (63,0)	238 (37,0)	1 138 (100)	636 (55,9)	502 (44,1)
Россия	1 236 (100)	972 (78,6)	264 (21,4)	3 074 (100)	1 899 (61,8)	1 175 (38,2)

Данные представлены средними значениями (CO), если не указано иначе.

ИМТ – индекс массы тела; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

были мужчинами. В целом длительность диабета была максимальной в странах Латинской Америки и минимальной в Южной Азии ($11,6 \pm 8,3$, по сравнению с $5,8 \pm 4,3$ года). Исходно самая большая средняя (\pm CO) масса тела была в странах Ближнего Востока и Персидского залива и в России ($87,3 \pm 15,0$ и $85,0 \pm 15,4$ кг), а самая низкая – в Восточной Азии ($64,6 \pm 12,1$ кг). В группе пациентов, получавших ранее инсулин, средняя продолжительность лечения инсулином составила $3,2 \pm 3,9$ года для всей когорты и была примерно одинаковой в большинстве регионов. Исключениями были Россия, где средняя продолжительность лечения инсулином до начала исследования составила $2,5 \pm 2,7$ лет, и Латинская Америка, где до включения в исследование участники получали инсулин в течение $5,0 \pm 5,5$ лет.

Исходно во всех регионах большинство пациентов не получали ранее инсулин (от 63,0% в Латинской Америке до 84,7% в Южной Азии). Из пациентов, получавших ранее инсулин, большинство были переведены с базального человеческого инсулина или аналога базального инсулина (64,7%). Для всей когорты это соотношение составило примерно 50:50 между базальным аналогом и базальным человеческим инсулином, однако, при сравнении регионов во всех из них чаще назначался базальный аналог, кроме России и Латинской Америки, где на долю базального человеческого инсулина приходилось >85% базального инсулина, применявшегося до исследования. В целом, 23,8% пациентов, получавших ранее инсулин, были переведены с режима готовой смеси (96,4% готовой смеси человеческого инсулина), который был наиболее популярен в Южной Азии (49,3%).

Исходный уровень контроля гликемии был низким, независимо от предшествующей исследованию терапии или географического региона. Исходный уровень HbA_{1c} был самым низким у пациентов, переведенных с терапии базальным инсулином гларгин ($9,0 \pm 1,7\%$ [75 ммоль/моль]), и самым высоким в когорте пациентов, не получавших ранее инсулин ($9,5 \pm 1,6\%$ [80 ммоль/моль]). По регионам исходный уровень HbA_{1c} был самым низким в Северной Африке ($9,3 \pm 1,7\%$ [78 ммоль/моль]) и самым высоким в Латинской Америке ($9,6 \pm 2,2\%$ [81 ммоль/моль]).

Наиболее частой причиной назначения врачами инсулина детемир была необходимость улучшения контроля гликемии (95,5%). Среди других причин были: снижение вариабельности глюкозы плазмы (27,7%), снижение риска гипогликемии (23,9%), недовольство пациента проводимым лечением (22,3%), нестабильный контроль диабета (21,2%) и улучшение контроля веса (21,0%).

Исходно распространенность осложнений диабета во всей когорте была следующей: сердечно-сосудистые (26,8%), со стороны почек (28,4%), глаз (26,5%), язва стопы (4,4%), нейропатия (40,1%). Эти показатели были близкими в большинстве регионов за исключением России, где распространенность сердечно-сосудистых осложнений, заболеваний глаз и невропатии, связанных с диабетом, была заметно выше (70,3, 64,7, и 81,1% соответственно). Россия также была единственным регионом, где распространенность осложнений была одинаковой как у не получавших, так и у получавших ранее инсулин пациентов. Диабетические осложнения со стороны почек были наиболее распространены в странах Ближнего Востока/Персидского залива (39,2%).

3.2. Основные показатели безопасности

Всего из 15 545 пациентов семь пациентов сообщили о семи СНИР; у четырех пациентов были отмечены случаи гипогликемии и у трех – гипергликемии. Из указанных нежелательных явлений пять

случаев были расценены, как вероятно связанные, и два, как возможно связанные с лечением.

3.3. Показатели эффективности

3.3.1. В зависимости от предшествующей терапии

Терапия инсулином детемир от исходного до заключительного визита у пациентов, как не получавших, так и получавших ранее инсулин, ассоциировалась со значимым улучшением контроля гликемии. Среднее снижение уровней HbA_{1c} , ГПН и ППГ были больше в подгруппе не получавших ранее инсулин, чем в подгруппе получавших ранее инсулин пациентов (Таблица 2). В целом, доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ [53 ммоль/моль] увеличивалась с 3,0% в начале исследования до 31,5% через 24 недели. Аналогичные результаты были получены в подгруппах в зависимости от предшествующей исследованию терапии (Таблица 2).

В когорте пациентов, не получавших ранее инсулин, средняя дневная доза инсулина составила $0,24 \pm 0,13$ Ед/кг/день в начале исследования и $0,35 \pm 0,18$ Ед/кг/день в конце исследования. У пациентов, получавших ранее инсулин, средняя доза инсулина, которую они получали до исследования, составляла $0,42 \pm 0,24$ МЕ/кг/день, и $0,45 \pm 0,24$ Ед/кг/день инсулина детемир через 24 недели (Таблица 2). Из 3467 пациентов, получавших ранее инсулин и начавших терапию инсулином детемир в начале исследования, большинство были переведены с НПХ (32,6%, $n = 1131$), инсулина гларгин (26,9%, $n = 934$) или готовой смеси инсулинов (23,8%, $n = 825$).

Средние дозы базального инсулина до исследования составляли $0,38 \pm 0,21$ МЕ/кг/день (НПХ) и $0,33 \pm 0,17$ Ед/кг/день (гларгин); через 24 недели дозы инсулина в этих подгруппах составили $0,47 \pm 0,23$ Ед/кг/день и $0,42 \pm 0,22$ Ед/кг/день, соответственно. У пациентов, получавших ранее готовые смеси инсулина, средняя доза изменилась с $0,51 \pm 0,24$ МЕ/кг/день до $0,46 \pm 0,24$ Ед/кг/день инсулина детемир через 24 недели. До перевода на инсулин детемир 53,6% пациентов получали инсулин один раз в день. В конце исследования 79,1% пациентов, начавших инсулинотерапию с инсулина детемир, и 70,0% переведенных на инсулин детемир с других инсулинов, также использовали режим лечения один раз в день.

Уровень HbA_{1c} значительно снизился с $9,1 \pm 1,8\%$ [76 ммоль/моль] в начале исследования на $-1,4 \pm 1,7\%$ [15 ммоль/моль] ($p < 0,001$) к концу исследования у пациентов, получавших НПХ, с $9,0 \pm 1,7\%$ [75 ммоль/моль] на $-1,3 \pm 1,7\%$ [14 ммоль/моль] у пациентов, переведенных с инсулина гларгин, и с $9,5\% \pm 1,7\%$ [80 ммоль/моль] на $-2,1 \pm 1,7\%$ [23 ммоль/моль] у пациентов, переведенных с инсулинотерапии готовыми смесями ($p < 0,001$ для всех сравниваемых групп). Также отмечалось значимое улучшение ($p < 0,001$) ГПН и ППГ: $-2,4 \pm 3,6$ ммоль/л и $-3,2 \pm 4,0$ ммоль/л у пациентов, ранее получавших НПХ, $-2,0 \pm 3,3$ ммоль/л и $-3,1 \pm 4,3$ ммоль/л у пациентов, ранее получавших инсулин гларгин, и $-3,4 \pm 3,2$ ммоль/л и $-4,9 \pm 4,4$ ммоль/л у пациентов, ранее получавших готовые смеси, соответственно.

3.3.2. Региональные различия

В конце исследования процент пациентов, использующих инсулин детемир один раз в день, варьировал от 38,4% в России до 88,1% в Восточной Азии; эти значения не зависели от предшествующей исследованию терапии. Средние дозы инсулина в зависимости от региона представлены в дополнительной Таблице 1.1.

Во всех регионах к концу исследования уровень HbA_{1c} значительно уменьшался по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), варьируя от $-2,2\%$ [24 ммоль/моль] в странах Ближнего Востока/Персидского

Таблица 2 – Показатели результата в зависимости от предшествующей исследованию терапии в подгруппе инсулина детемир и во всей популяции исследования A₁chieve.

Показатель результата		Подгруппа пациентов на терапии инсулином детемир			Популяция исследования A ₁ chieve		
		Вся когорта	Не получавшие ранее инсулин	Получавшие ранее инсулин	Вся когорта	Не получавшие ранее инсулин	Получавшие ранее инсулин
Доза инсулина (Ед/кг/день)	<i>n</i>	15 545	12 078	3 467	66 726	44 872	21 854
	До исследования	0,42 (0,24)	–	0,42 (0,24)	0,55 (0,29)	–	0,55 (0,29)
	Исходный уровень	0,27 (0,15)	0,24 (0,13)	0,35 (0,19)	0,44 (0,24)	0,38 (0,20)	0,55 (0,27)
	Через 24 недели	0,37 (0,20)	0,35 (0,18)	0,45 (0,24)	0,50 (0,26)	0,44 (0,22)	0,62 (0,30)
Hbс (ммоль/моль/%)	<i>n</i>	10 581	8 459	2 122	44 661	30 369	14 292
	Исходный уровень	9,5 (1,6) [80]	9,5 (1,6) [80]	9,3 (1,7) [78]	9,5 (1,7) [80]	9,5 (1,7) [80]	9,4 (1,8) [79]
	Через 24 недели	7,5 (1,2) [58]	7,4 (1,1) [57]	7,6 (1,3) [60]	7,4 (1,1) [57]	7,4 (1,0) [57]	7,6 (1,2) [60]
	Динамика	–2,0 (1,6) [22]	–2,1 (1,6) [23]	–1,6 (1,7) [17]	–2,1 (1,7) [23]	–2,2 (1,7) [23]	–1,8 (1,7) [19]
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Пациенты, достигшие уровня Hbс <7,0% [53 ммоль/моль] (%)	<i>n</i>	13 190 (100,0)	10 376 (100,0)	2 814 (100,0)	57 250 (100,0)	38 639 (100,0)	18 611 (100,0)
	Исходный уровень	3,0	2,1	6,2	3,9	3,0	5,6
	Через 24 недели	31,5	31,7	30,3	31,8	32,0	31,3
	Динамика	–3,9 (3,3)	–4,2 (3,2)	–2,6 (3,5)	–3,8 (3,5)	–4,1 (3,3)	–3,2 (3,8)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ГПН, натощак (ммоль/л)	<i>n</i>	10 742	8 560	2 182	48 191	33 087	15 104
	Исходный уровень	10,9 (3,3)	11,2 (3,2)	9,9 (3,3)	10,9 (3,5)	11,2 (3,4)	10,5 (3,7)
	Через 24 недели	7,1 (2,0)	7,0 (1,9)	7,3 (2,3)	7,1 (1,9)	7,1 (1,8)	7,2 (2,2)
	Динамика	–3,9 (3,3)	–4,2 (3,2)	–2,6 (3,5)	–3,8 (3,5)	–4,1 (3,3)	–3,2 (3,8)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ППГ (ммоль/л), после завтрака	<i>n</i>	7 148	5 757	1 391	33 742	23 334	10 408
	Исходный уровень	14,8 (4,2)	15,0 (4,2)	13,8 (4,3)	15,1 (4,4)	15,5 (4,3)	14,2 (4,5)
	Через 24 недели	9,6 (2,9)	9,5 (2,8)	9,9 (3,2)	9,7 (2,9)	9,8 (2,9)	9,7 (3,0)
	Динамика	–5,1 (4,3)	–5,5 (4,2)	–3,8 (4,3)	–5,4 (4,5)	–5,8 (4,4)	–4,5 (4,6)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Масса тела (кг)	<i>n</i>	11 934	9 336	2 598	50 059	33 716	16 343
	Исходный уровень	76,6 (16,3)	76,5 (16,3)	76,7 (16,3)	73,3 (14,8)	72,1 (14,3)	75,7 (15,7)
	Через 24 недели	76,2 (15,5)	76,2 (15,4)	76,0 (15,7)	73,3 (14,1)	72,2 (13,5)	75,7 (15,1)
	Динамика	–0,4 (4,0)	–0,3 (4,0)	–0,7 (3,6)	0,1 (3,7)	0,1 (3,7)	–0,0 (3,6)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,081
САД (мм рт. ст.)	<i>n</i>	11 620	9 077	2 543	45 285	29 595	15 690
	Исходный уровень	133,2 (16,7)	133,3 (16,7)	133,0 (16,9)	134,2 (17,8)	134,0 (17,7)	134,7 (18,0)
	Через 24 недели	128,0 (14,9)	127,9 (15,2)	128,4 (13,7)	127,9 (13,5)	127,3 (13,3)	129,0 (13,7)
	Динамика	–5,2 (17,3)	–5,4 (17,7)	–4,5 (15,6)	–6,3 (17,1)	–6,6 (17,4)	–5,7 (16,6)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	<i>n</i>	5 791	4 529	1 262	20 293	11 994	8 299
	Исходный уровень	5,3 (1,3)	5,3 (1,2)	5,2 (1,4)	5,3 (1,3)	5,4 (1,3)	5,2 (1,3)
	Через 24 недели	4,8 (1,0)	4,8 (0,9)	4,8 (1,0)	4,8 (1,0)	4,8 (1,0)	4,8 (1,0)
	Динамика	–0,5 (1,1)	–0,6 (1,1)	–0,4 (1,1)	–0,5 (1,2)	–0,6 (1,2)	–0,4 (1,2)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	<i>n</i>	4 388	3 418	970	17 306	10 189	7 117
	Исходный уровень	1,1 (0,4)	1,1 (0,4)	1,1 (0,4)	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	1,1 (0,4)
	Через 24 недели	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
	Динамика	0,0 (0,4)	0,0 (0,3)	0,0 (0,4)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	0,0 (0,4)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	<0,001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	<i>n</i>	4 428	3 459	969	17 494	10 304	7 190
	Исходный уровень	3,1 (1,0)	3,1 (1,0)	3,0 (1,0)	3,1 (1,0)	3,2 (1,0)	3,1 (1,1)
	Через 24 недели	2,7 (0,8)	2,7 (0,8)	2,7 (0,9)	2,8 (0,9)	2,7 (0,9)	2,8 (0,9)
	Динамика	–0,4 (1,0)	–0,4 (1,0)	–0,3 (0,9)	–0,4 (1,0)	–0,4 (1,0)	–0,3 (0,9)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	<i>n</i>	5 413	4 251	1 162	19 856	11 672	8 184
	Исходный уровень	2,1 (1,0)	2,1 (1,0)	1,9 (1,0)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	2,0 (1,1)
	Через 24 недели	1,7 (0,7)	1,7 (0,7)	1,7 (0,8)	1,8 (0,7)	1,7 (0,7)	1,8 (0,7)
	Динамика	–0,3 (0,9)	–0,4 (0,9)	–0,2 (0,9)	–0,3 (0,9)	–0,4 (1,0)	–0,3 (0,9)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Данные представлены средними значениями (СО)? если не указано иначе.

ГПН – уровень глюкозы в плазме натощак; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ППГ – уровень постпрандиальной глюкозы в плазме; САД – систолическое артериальное давление.

залива (*n* = 4474) до –1,4% [15 ммоль/моль] в Северной Африке (*n* = 1746). Доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} < 7,0% [53 ммоль/моль], варьировала от 36,8% в странах Ближнего Востока и Персид-

ского залива до 23,8% в Северной Африке. Уровни ГПН и ППГ значительно уменьшились по сравнению с исходными (*p* < 0,0001) также во всех регионах (Дополнительная Таблица 1.1), при этом наибольшее

Дополнительная таблица 1.1 – Средние значения показателей эффективности по регионам у пациентов, начавших лечение инсулином детемир в исследовании A₁chieve

Показатель результата	Китай	Южная Азия	Восточная Азия	Северная Африка	Страны Ближнего Востока/Персидского залива	Латинская Америка	Россия	
	n = 137	n = 3079	n = 4230	n = 1746	n = 4474	n = 643	n = 1236	
<i>Доза инсулина (Ед/кг/день)</i>								
	До исследования	0,45 (0,22)	0,35 (0,17)	0,42 (0,24)	0,38 (0,21)	0,48 (0,28)	0,49 (0,26)	0,34 (0,20)
	Исходный уровень	0,20 (0,11)	0,26 (0,12)	0,28 (0,16)	0,22 (0,14)	0,29 (0,16)	0,33 (0,21)	0,21 (0,12)
	Заключительный визит	0,24 (0,16)	0,27 (0,12)	0,37 (0,20)	0,36 (0,18)	0,44 (0,21)	0,46 (0,28)	0,39 (0,19)
Hbc, % [ммоль/моль]	n	39	2433	1657	1223	3788	306	1135
	Исходный уровень	8,4 (1,7) [68]	9,5 (1,4) [80]	9,5 (1,9) [80]	9,3 (1,7) [78]	9,5 (1,6) [80]	9,6 (2,2) [81]	9,4 (1,5) [79]
	Через 24 недели	6,8 (0,9) [51]	7,3 (0,9) [56]	7,8 (1,4) [62]	7,9 (1,4) [63]	7,3 (1,0) [56]	7,7 (1,3) [6,1]	7,3 (0,9) [56]
	Динамика	-1,6 (1,5) [17]	-2,1 (1,5) [23]	-1,7 (1,9) [19]	-1,4 (1,8) [15]	-2,2 (1,5) [24]	-1,9 (2,1) [21]	-2,1 (1,4) [23]
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Пациенты, достигшие уровня Hbc <7,0% [53 ммоль/моль] (%)	n	114	2904	2880	1506	4223	411	1152
	Исходный уровень	15,8	1,1	5,0	4,8	1,6	8,8	1,6
	Через 24 недели	57,1	27,0	28,9	23,8	36,8	28,1	36,5
ГПН, натощак (ммоль/л)	n	73	2513	1890	1320	3328	408	1210
	Исходный уровень	9,3 (3,7)	11,1 (2,7)	11,0 (4,0)	11,0 (3,7)	10,9 (3,2)	11,2 (4,3)	10,2 (2,4)
	Через 24 недели	6,4 (1,2)	7,3 (1,8)	7,2 (2,4)	7,7 (2,8)	6,8 (1,5)	7,1 (2,3)	6,4 (1,2)
	Динамика	-3,0 (3,5)	-3,8 (2,4)	-3,8 (4,2)	-3,2 (4,3)	-4,2 (3,0)	-4,1 (4,3)	-3,8 (2,4)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ППГ (ммоль/л), после завтрака	n	48	1907	904	744	2472	69	1004
	Исходный уровень	12,7 (3,1)	16,1 (3,3)	15,1 (5,1)	14,2 (4,3)	15,0 (4,2)	15,4 (5,7)	11,8 (2,9)
	Через 24 недели	8,8 (2,1)	10,7 (3,0)	10,0 (3,7)	10,6 (3,6)	9,1 (2,1)	9,0 (2,0)	7,9 (1,3)
	Динамика	-3,9 (3,7)	-5,4 (3,6)	-5,1 (5,5)	-3,5 (5,3)	-6,0 (4,0)	-6,5 (5,2)	-3,9 (2,7)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Масса тела, кг	n	52	2409	2681	1433	3595	549	1215
	Исходный уровень	69,6 (11,9)	70,2 (10,9)	64,6 (12,1)	75,1 (13,2)	87,3 (15,0)	78,1 (16,3)	85,0 (15,4)
	Через 24 недели	69,4 (11,9)	69,7 (10,2)	64,9 (11,7)	75,6 (12,7)	86,2 (14,1)	78,0 (15,7)	84,1 (14,5)
	Динамика	-0,2 (4,2)	-0,5 (3,5)	0,3 (3,8)	0,5 (3,6)	-1,1 (4,5)	-0,1 (3,9)	-0,9 (3,3)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,486	< 0,001	< 0,001
САД, мм рт. ст.	n	46	1764	2637	1431	3988	534	1220
	Исходный уровень	130,3 (18,5)	133,5 (17,7)	129,3 (17,1)	133,1 (17,7)	133,8 (15,0)	130,2 (15,7)	141,2 (16,3)
	Через 24 недели	126,0 (16,7)	125,9 (10,6)	125,7 (15,5)	131,5 (23,2)	127,9 (12,4)	127,6 (13,7)	132,7 (12,0)
	Динамика	-4,2 (13,2)	-7,6 (16,6)	-3,5 (17,7)	-1,6 (24,2)	-5,9 (14,9)	-2,6 (16,3)	-8,5 (13,7)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	0,012	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	n	26	154	728	735	2735	256	1157
	Исходный уровень	4,8 (0,7)	5,1 (1,2)	5,0 (1,3)	4,6 (1,1)	5,3 (1,1)	5,7 (1,6)	6,0 (1,2)
	Через 24 недели	4,6 (1,3)	4,7 (0,9)	4,5 (1,0)	4,4 (1,1)	4,7 (0,8)	5,2 (1,1)	5,5 (0,9)
	Динамика	-0,2 (1,2)	-0,4 (0,7)	-0,6 (1,3)	-0,2 (1,2)	-0,6 (1,0)	-0,5 (1,6)	-0,5 (1,0)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	n	26	301	511	457	2396	178	519
	Исходный уровень	1,1 (0,2)	1,0 (0,3)	1,2 (0,4)	1,1 (0,4)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,4 (0,6)
	Через 24 недели	1,3 (0,4)	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	1,1 (0,4)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,5 (0,5)
	Динамика	0,2 (0,4)	0,0 (0,3)	0,0 (0,4)	0,0 (0,5)	0,0 (0,3)	0,0 (0,3)	0,1 (0,4)
	p	‡	0,756	0,922	0,249	< 0,001	0,073	< 0,001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	n	25	295	517	447	2445	167	532
	Исходный уровень	3,0 (1,1)	3,1 (0,9)	3,1 (1,2)	2,8 (1,1)	3,1 (1,0)	3,1 (1,1)	3,3 (1,1)
	Через 24 недели	2,8 (0,6)	2,7 (0,8)	2,7 (0,9)	2,7 (1,1)	2,7 (0,7)	3,0 (0,8)	2,9 (1,0)
	Динамика	-0,2 (0,9)	-0,4 (0,7)	-0,4 (1,3)	-0,1 (1,4)	-0,4 (0,9)	-0,1 (1,1)	-0,4 (0,9)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	0,067	< 0,001	0,085	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	n	25	280	608	767	2679	222	832
	Исходный уровень	2,2 (1,7)	2,1 (0,9)	2,0 (1,2)	1,7 (1,0)	2,1 (1,0)	2,4 (1,4)	2,1 (1,0)
	Через 24 недели	2,0 (1,1)	1,8 (0,7)	1,6 (0,8)	1,5 (0,7)	1,8 (0,7)	1,9 (1,0)	1,7 (0,7)
	Динамика	-0,2 (1,4)	-0,3 (0,6)	-0,3 (1,1)	-0,1 (0,9)	-0,4 (0,8)	-0,5 (1,3)	-0,4 (0,8)
	p	‡	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Данные представляют средние значения (СД), n или частоту.

‡ n = <100 только описательные данные.

ГПН – уровень глюкозы в плазме натощак; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;

ППГ – уровень постпрандиальной глюкозы в плазме; САД – систолическое артериальное давление.

снижение наблюдали в странах Ближнего Востока и Персидского залива (-4,2 ммоль/л ГПН; -6,0 ммоль/л ППГ) и Латинской Америки (-4,1 ммоль/л ГПН; -6,5 ммоль/л ППГ).

3.4. Показатели безопасности

3.4.1. Частота гипогликемий в зависимости от предшествующей исследованию терапии

Частота тяжелой гипогликемии за 24 недели значительно уменьшалась как в подгруппе, не получавших ранее инсулин, так и у получавших ранее инсулин пациентов ($p < 0,0001$). У пациентов, переведенных с лечения другими инсулинами на лечение инсулином детемир, также отмечалось значимое снижение частоты всех случаев гипогликемии, случаев легкой и ночной гипогликемии ($p < 0,0001$ для всех) (Рис. 1). Частота всех случаев гипогликемии с начала исследования до 24 недель уменьшилась с 12,44 до 2,26 случаев на пациента-год у пациентов, ранее получавших НПХ, с 5,08

до 2,38 случаев на пациента-год у пациентов, ранее получавших инсулин гларгин, и с 8,08 до 1,14 случая на пациента-год у пациентов, переведенных с готовой смеси инсулина.

3.4.2. Гипогликемия в зависимости от региона

Для всех регионов было характерно снижение частоты случаев гипогликемии, однако исходные значения и степень снижения значительно варьировали (Дополнительная Таблица 1.2). Исходно максимальная частота случаев тяжелой гипогликемии была в Северной Африке и Латинской Америке (0,59 и 0,53 случая на пациента-год у 2,7 и 1,9% популяции региона, соответственно). Самая низкая частота гипогликемии исходно наблюдалась в Южной Азии – 0,08 случая на пациента-год у 0,5% популяции региона (Дополнительная Табли-

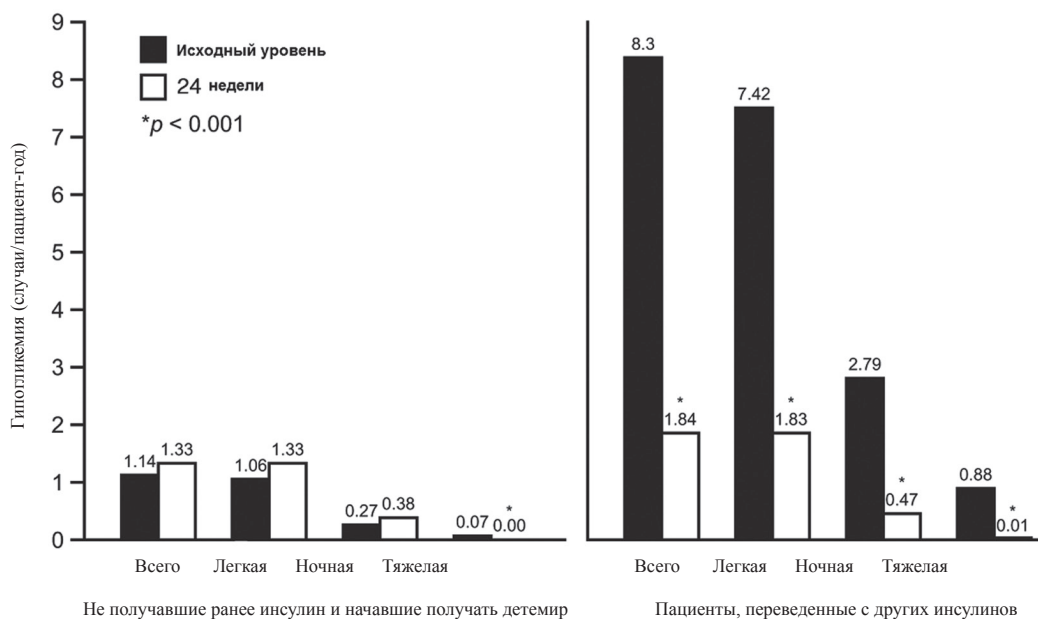


Рис. 1 – Изменения частоты гипогликемии у не получавших ранее инсулин и получавших ранее инсулин через 24 недели лечения инсулином детемир ± пероральные сахароснижающие препараты.

Дополнительная таблица 1.2 – Частота случаев гипогликемии по регионам на момент исходного и заключительного визитов у пациентов, начавших лечение инсулином детемир в исследовании A₁chieve.

		Китай	Южная Азия	Восточная Азия	Северная Африка	Страны Ближнего Востока/ Персидского залива	Латинская Америка	Россия
<i>Гипогликемия (случаев на пациента-год/процент пациентов, перенесших гипогликемию)</i>								
Всего	Исходный уровень	3,70/7,3	1,30/7,9	2,02/6,2	4,59/11,7	2,17/5,5	6,13/14,3	6,33/12,4
	Через 24 недели	0,47/3,6	0,14/0,9	1,08/4,2	2,30/7,1	1,33/4,8	0,87/4,1	4,86/13,4
	p^a	‡	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,1587	<0,0001	0,4653
Легкая	Исходный уровень	3,51/7,3	1,22/7,7	1,89/5,9	4,00/11,5	1,81/5,0	5,60/13,7	6,18/12,2
	Через 24 недели	0,47/3,6	0,14/0,9	1,07/4,2	2,30/7,1	1,32/4,8	0,87/4,1	4,86/13,4
	p^a	‡	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,7484	<0,0001	0,3861
Ночная	Исходный уровень	0,28/1,5	0,43/3,1	0,64/2,6	1,54/6,4	0,60/2,7	1,94/6,8	1,83/6,9
	Через 24 недели	0,16/1,2	0,00/0,04	0,25/1,1	0,93/2,8	0,44/2,2	0,11/0,7	1,05/4,6
	p^a	‡	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,2356	<0,0001	0,0068
Тяжелая	Исходный уровень	0,19/0,7	0,08/0,5	0,13/0,6	0,59/2,7	0,36/1,5	0,53/1,9	0,15/1,0
	Через 24 недели	0,00/0,0	0,00/0,0	0,00/0,03	0,00/0,0	0,01/0,05	0,00/0,0	0,00/0,0
	p^a	‡	0,0003	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	0,0005

^aЗначение p представлено для разницы количества пациентов, перенесших не менее одного случая.
‡ $n < 100$ только описательные данные.

ца 1.2). В целом, исходно наиболее часто случаи легкой и ночной гипогликемии наблюдались в Северной Африке, Латинской Америке и России, при этом в этих трех регионах наблюдалось уменьшение числа случаев на пациента-год.

В России, в отличие от других двух регионов, не наблюдалось значимого уменьшения доли пациентов, испытывавших эти явления. В Южной Азии исходно наблюдали наименьшую частоту всех случаев гипогликемии, а также случаев легкой гипогликемии, которая в этом регионе значимо снизилась в конце исследования (Дополнительная Таблица 1.2).

3.5. Оценка вторичных клинических исходов

3.5.1. В зависимости от предшествующей исследованию терапии

Средняя динамика массы тела у всех пациентов за 24 недели лечения инсулином детемир составила $-0,4 \pm 4,0$ кг ($p < 0,001$). В обеих подгруппах, как не получавших, так и получавших ранее инсулин, сообщалось о снижении массы тела (Таблица 2). Средняя динамика массы тела через 24 недели составила $-0,6 \pm 3,2$ кг у пациентов, получавших ранее НПХ, $-0,4 \pm 3,9$ кг – у получавших ранее гларгин и $-1,0 \pm 3,6$ кг у пациентов, лечившихся ранее готовой смесью инсулина ($p < 0,001$ для всех сравниваемых подгрупп). Среднее САД значимо снизилось как во всей когорте (на $-5,2 \pm 17,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) до $128,0 \pm 14,9$ мм рт. ст. к концу исследования, так и в обеих подгруппах предшествующей исследованию терапии (Таблица 2). Средние значения липидного профиля крови улучшились в целом на $-0,5 \pm 1,1$ ммоль/л; не было клинически значимых изменений уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), при этом уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снизился на $-0,4 \pm 1,0$ ммоль/л, а уровень триглицеридов – на $-0,3 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$) (Таблица 2). Значительных различий между подгруппами пациентов, не получавших и получавших ранее инсулин, не было.

3.5.2. Региональные различия

Снижение средней массы тела наблюдалось в пяти из семи регионов (Китае, Южной Азии, странах Ближнего Востока и Персидского залива, России и Латинской Америке; см. Дополнительную Таблицу 1.1). Среднее САД снизилось во всех регионах. Наибольшее снижение наблюдали в России ($-8,5 \pm 13,7$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), где исходные средние значения были наиболее высокими среди всех изученных регионов ($141,2 \pm 16,3$ мм рт. ст.), а наименьшее снижение было в Северной Африке ($-1,6 \pm 24,2$ мм рт. ст.; $p = 0,012$). Исходные значения уровня общего холестерина варьировали от $4,6 \pm 1,1$ ммоль/л (Северная Африка) до $6,0 \pm 1,2$ ммоль/л (Россия). Во всех регионах наблюдалось снижение от $-0,2 \pm 1,2$ ммоль/л (Северная Африка) до $-0,6 \pm 1,3$ ммоль/л (Восточная Азия) и $-0,6 \pm 1,0$ ммоль/л (страны Ближнего Восток и Персидского залива). Значения холестерина ЛПВП оставались в целом неизменными во всей когорте. Также во всех регионах наблюдалось уменьшение уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов (Дополнительная Таблица 1.1). Степень снижения уровня липидов крови, наблюдаемая в регионах, по-видимому, не была связана с исходным значением.

4. Качество жизни, связанное со здоровьем

Оценки КЖСЗ значимо улучшались, независимо от предшествующей исследованию терапии ($p < 0,001$). У всех пациентов, получав-

ших инсулин детемир, самооценка по ВАШ (0–100) увеличивалась на +14,3 балла: +15,2 балла в подгруппе не получавших ранее инсулин и +10,9 балла у получавших ранее инсулин пациентов. При этом исходные оценки были аналогичными во всей когорте и в подгруппах, не получавших и получавших ранее инсулин (62,6, 62,1 и 64,3, соответственно).

В начале исследования оценки КЖСЗ варьировали между регионами. Самые низкие оценки были в Южной Азии и России – 55,4 и 56,0 баллов; в Северной Африке, Латинской Америке, и Восточной Азии исходные оценки составляли от 63,3 до 68,5 баллов; а самые высокие оценки отмечались в странах Ближнего Востока и Персидского залива – 71,2 балла. Через 24 недели во всех регионах КЖСЗ значимо улучшилось ($p < 0,001$). Степень улучшения КЖСЗ по шкале ВАШ варьировала от +22,4 балла в Южной Азии до +8,3 балла в Восточной Азии.

5. Обсуждение

В рамках исследования A₁chieve у пациентов с СД2, как старт инсулинотерапии с инсулина детемир, так и перевод на него, сопровождался клинически и статистически значимым улучшением уровня HbA_{1c}, ГПН, и ППГ. Подобные улучшения параметров гликемии наблюдались во всех изученных регионах и независимо от предшествующего режима лечения. Улучшение контроля гликемии сопровождалось снижением частоты тяжелой гипогликемии, низкой частотой СНЛР, улучшением восприятия пациентами их КЖСЗ и отсутствием клинически значимого увеличения массы тела. С помощью Таблиц 1 и 2 эти данные можно непосредственно сравнить с данными всей популяции исследования A₁chieve.

Большинство пациентов, начавших терапию инсулином детемир, не получали ранее инсулин, и у них в большей степени снизился уровень HbA_{1c} ($-2,1\%$ [23 ммоль/моль]), чем у пациентов, которым была проведена смена инсулинотерапии ($-1,6\%$ [17 ммоль/моль]), несмотря на сходные показатели гликемии в начале исследования. Это согласуется с опубликованными ранее данными по эффективности инсулина детемир, полученным в наблюдательных исследованиях и РКИ при назначении базальной инсулинотерапии пациентам с СД2, не получавших ранее инсулин. Сопоставимые результаты были также получены в отношении изменения количества случаев гипогликемии и небольшого снижения веса [12,14,15,18,20,23,24]. Улучшение ГПН и ППГ также было более выраженным в подгруппе пациентов, не получавших ранее инсулин; несмотря на исходно более высокие средние значения, чем у пациентов, получавших ранее инсулин.

У пациентов, получавших ранее инсулин, средний уровень HbA_{1c} уменьшался на 1,6% [17 ммоль/моль]. Об аналогичных изменениях у пациентов, переведенных на инсулин детемир, сообщалось и ранее [19,20]. Это может быть следствием исходно очень плохого уровня контроля гликемии не только в этой анализируемой когорте, но и во всей популяции исследования A₁chieve, где уровень HbA_{1c} снизился на 1,8% [19 ммоль/моль] [7]. Значимое улучшение всех показателей контроля гликемии наблюдали независимо от предшествующего режима инсулинотерапии, применения человеческого или аналога, что подтверждает ранее полученные данные клинической практики [19]. Доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} < 7,0% [53 ммоль/моль] на инсулине детемир ± ПССП, составила ~30%, независимо от предшествующей исследованию терапии. Это согласуется с данными всей когорты исследования A₁chieve (31,8%) [7], а

также с результатами терапии базальным аналогом инсулина в РКИ [25,26]. Аналогично, общее среднее снижение уровней ГПН и ППГ в конце исследования ($-3,9 \pm 3,3$ и $-5,1 \pm 4,3$ ммоль/л, соответственно) сравнимо со снижением данных параметров во всей когорте A₁chieve ($-3,8 \pm 3,5$ ммоль/л; $p < 0,001$ и $-5,4 \pm 4,5$ ммоль/л; $p < 0,001$, соответственно) [7]. Это предполагает, что статистически значимое улучшение контроля уровня глюкозы в крови характерно для всех режимов терапии аналогами инсулина, независимо от предшествующего режима инсулинотерапии.

Низкий уровень контроля гликемии в начале исследования и степень его улучшения были похожи во всех регионах. Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ [<53 ммоль/моль], значительно варьировала (Дополнительная Таблица 1.1). Несмотря на то, что в Китае при самом низком исходном уровне HbA_{1c} $8,4 \pm 1,7\%$ [68 ммоль/моль], очень мало пациентов было переведено на терапию инсулином детемир ($n = 137$), чтобы полученные данные можно было использовать при сравнении регионов. Такое небольшое количество пациентов обусловлено тем, что инсулин детемир не был доступен в Китае во время набора пациентов и получил регистрационное удостоверение только в конце исследования. Это исключение из сравнения регионов вызывает сожаление, поскольку из всей популяции исследования A₁chieve у пациентов из Китая зарегистрировано максимальное снижение уровня HbA_{1c} (2,5% [28 ммоль/моль]) [7], и было бы интересно выяснить, одинакова ли эта тенденция у всех пациентов, переведенных на инсулин детемир.

У пациентов, получавших ранее инсулин, наблюдалось значимое снижение частоты всех случаев гипогликемии, а также случаев тяжелой, легкой и ночной гипогликемии, в то время как у пациентов, не получавших ранее инсулин, как и следовало ожидать, снижалась частота только тяжелой гипогликемии. Частота всех случаев гипогликемии, а также случаев легкой и ночной гипогликемии исходно была наибольшей в Латинской Америке и России. Тем не менее, несмотря на одинаковое улучшение контроля гликемии и использование сопоставимых дневных доз инсулина через 24 недели лечения инсулином детемир, снижение частоты случаев гипогликемии и процента пациентов, перенесших гипогликемию, заметно различались в этих двух регионах. Существует ряд немедикаментозных факторов, провоцирующих гипогликемию, которые могли повлиять на исходы, например, физический труд, потребление алкоголя, различия в питании, возраст пациентов и степень резистентности к инсулину. Однако, несмотря на региональные различия, в целом отмечалось снижение частоты случаев гипогликемии, которое в такой гетерогенной популяции может быть обусловлено улучшением самоконтроля, связанным с участием в исследовании, хотя полученные результаты и согласуются с ранее опубликованными данными [7,14–17,19,20,23].

В обеих подгруппах предшествующей исследованию терапии наблюдали умеренное снижение массы тела, тогда как обычно начало применения инсулина связано с увеличением массы тела. Эти результаты подтверждают ранее опубликованные данные, свидетельствующие о минимальном изменении веса на инсулине детемир [14,15,17,18,27]. Изменения массы тела в разных регионах было незначительным, при этом более значимое снижение наблюдали при более выраженном снижении уровня Hb_{1c} , а не у пациентов с большей массой тела в начале исследования. Поскольку большинство пациентов во всех регионах не получало инсулин до начала исследования, изменение массы тела от $-1,1$ до $+0,5$ кг является незначительным с учетом разнообразия географических регионов и различий в образе жизни. Интересно, что хотя во всей популяции исследования

A₁chieve также не наблюдали клинически значимого изменения массы тела, диапазон изменения этого параметра был больше (от $-0,8$ до $+0,9$ кг) [7]. Изменения САД и профиля липидов крови также были благоприятными в подгруппах, как не получавших, так и получавших ранее инсулин, что отражает результаты, наблюдаемые во всей когорте исследования A₁chieve [7].

Дизайн исследования A₁chieve имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных данных [7]. Формулирование выводов из результатов может быть затруднено из-за гетерогенности популяций и систем здравоохранения в исследуемых географических регионах. Отсутствие контрольной группы снижает уверенность в отношении того, что полученные результаты могут быть связаны только с инсулинотерапией. Лечащие врачи могли назначить незапланированные вмешательства, искажающие результаты, когда уже было принято решение о начале лечения исследуемым препаратом инсулина. Кроме того имеющийся уровень подготовки по управлению диабетом, особенно у 73% пациентов, включенных в этот анализ, которые не получали ранее инсулин, мог оказывать влияние на результаты лечения в течение всего исследуемого периода. Также может иметь значение относительно короткий период исследования; следовательно, наблюдаемые благоприятные результаты могут быть отчасти обусловлены эффектом 'включения в исследование', который может быть неустойчивым в долгосрочной перспективе. Наконец, небольшой процент пациентов был переведен с базис-болюсного режима на базальный инсулин, что могло быть не лучшим вариантом оптимизации лечения. Некоторые конечные показатели определяли по дневникам самоконтроля и записям пациентов, которые могли быть субъективными. Несмотря на ограничения, присущие всем наблюдательным исследованиям, они могут помочь оценке эффективности лечения в разных группах пациентов в различных клинических ситуациях и расширить доказательную базу клинических данных, полученных в РКИ.

6. Заключение

Пациенты с СД2 и плохим контролем гликемии, начавшие лечение инсулином детемир в условиях обычной клинической практики через 24 недели отмечали значимое улучшение контроля гликемии, независимо от предшествующего лечения и географического региона. Это улучшение было достигнуто без какого-либо ухудшения параметров безопасности или переносимости и было связано с улучшением самооценки пациентами их КЖСЗ. Эти данные о безопасности и эффективности инсулина детемира, полученные в исследовании A₁chieve, согласуются с данными ранее опубликованных исследований. Добавление данных преимущественно из стран с меньшими ресурсами расширяет глобальную картину роли инсулина детемир в реальной клинической практике.

Конфликт интересов

Все авторы являлись членами Экспертного совета исследования A₁chieve и получали поддержку от компании Novo Nordisk для участия в заседаниях Экспертного совета. Профессор Shah не имеет других конфликтов интересов, о которых следует заявить. Др. Зиллов является ведущим специалистом и лектором от компаний Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Novartis, MSD, Merck & Co, Berlin-Chemi и

Abbott. Др. El Naggar получал гонорары за публичные выступления от компаний Pfizer, MSD, Novartis, Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi-Aventis и Merck Serono, и участвовал в Экспертных советах компаний Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb и Sanofi-Aventis. Chunduo Shep является сотрудником компании Novo Nordisk. Др. Haddad выступал в качестве консультанта компаний Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Takeda, MSD, Bristol-Myers Squibb и GlaxoSmithKline, за что получал вознаграждения.

Благодарности

Авторы несут полную ответственность за эту статью, но выражают благодарность компании Watermeadow Medical (финансированной компанией Novo Nordisk) за помощь в написании статьи.

С С Ы Л К И

- [1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). 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;352:837–53.
- [2] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
- [3] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
- [4] Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; (157):47–57.
- [5] Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007;57(539):455–60.
- [6] Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, et al.; IMPROVE Study Group Expert Panel. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract* 2009;63:522–31.
- [7] Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A₁chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:352–63.
- [8] Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF; SOLVE Study Group. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:654–61.
- [9] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005–12.
- [10] Tibaldi J, Rakel RE. Why, when and how to initiate insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61:633–44.
- [11] Freeman JS. Insulin analog therapy: improving the match with physiologic insulin secretion. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:26–36.
- [12] Selam JL, Koenen C, Weng W, Meneghini L. Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 Algorithm in insulin naïve patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:11–20.
- [13] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012;55:1577–96.
- [14] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269–74. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30:1035.
- [15] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569–81. Erratum in: *Clin Ther* 2006;28:1967.
- [16] Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623–31.
- [17] Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008;25:916–23.
- [18] Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:408–16.
- [19] Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:418–27.
- [20] Dornhorst A, Lüddecke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, et al.; PREDICTIVE Study Group. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2008;62:659–65.
- [21] Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I. The A₁chieve study: a 60000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogs in daily clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(Suppl 1):S11–6.
- [22] EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199–208.
- [23] Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:902–13.
- [24] Meneghini LF, Dornhorst A, Sreenan S; PREDICTIVE Study Group. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naïve patients

- with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1029–35.
- [25] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
- [26] Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al.; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260–5.
- [27] Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30:1976–87.

Elsevier, а также его лицензиары и партнеры не несут ответственность за причинение какого-либо вреда или нанесение ущерба людям или имуществу в отношении ответственности за качество выпускаемой продукции, халатности или прочих обстоятельств, а также любого использования или применения каких-либо методов, продуктов или идей, содержащихся в материалах этой публикации. В частности, из-за быстрого развития медицинской науки необходимо проведение независимой проверки диагнозов и дозирования препаратов.

Репринт данной статьи распространяется при поддержке Novo Nordisk.

Более подробную информацию об исследовании A₁chieve на сайте Информационного центра исследования A₁chieve® www.A1chieve.com