

Julio Rosenstock, Glen Park, Joyce Zimmerman

Porównanie insuliny glargine (HOE 901) z insuliną NPH jako metody zapewnienia podstawowego stężenia insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny

Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens

STRESZCZENIE

WSTĘP. Insulina glargine (HOE 901, 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg typu ludzkiego) jest nowym rekombinowanym analogiem insuliny o przesuniętym punkcie izoelektrycznym. Przesunięcie to powoduje zwolnienie szybkości wchłaniania i wydłuża czas działania, co przypomina prawidłowe wydzielanie insuliny. Niedawno otrzymała ona akceptację *Food and Drug Administration*. Celem niniejszego badania była ocena dwóch różnych postaci insuliny glargine pod względem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 1.

MATERIAŁ I METODY. W ciągu 4 tygodni 256 chorych na cukrzycę typu 1 otrzymywało insulinę NPH lub insulinę glargine zawierającą 30 µg/ml cynku (insulina glargine [30]) lub 80 µg/ml cynku (insulina glargine [80]). Insulina glargine była podawana raz na dobę — wieczorem przed snem. Insulina NPH była podawana raz lub 2 razy dziennie (przed śniadaniem i przed snem) w zależności od wcześniej stosowanego schematu leczenia. Dawka początkowa insuliny glargine oraz NPH była uzależniona od wcześniejszej łącznej dawki dobowej insuliny NPH.

WYNIKI. W momencie zakończenia badania w grupach otrzymujących insulinę glargine stwierdzono znamienne niższe stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) w porównaniu z grupą otrzymującą insulinę NPH oraz zmniejszenie średniego skorygowanego stężenia FPG o 2,2 mmol/l ($p = 0,0001$). Insulina glargine skuteczniej niż insulina NPH obniżała stężenie FPG w grupie chorych wcześniej otrzymujących insulinę NPH w 2 wstrzyknięciach dziennie, natomiast nie obserwowano różnic w grupie otrzymującej wcześniej pojedyncze wstrzyknięcie insuliny NPH. Stężenie FPG było bardziej stabilne u chorych leczonych insuliną glargine niż u leczonych insuliną NPH. W wydzielonej podgrupie pacjentów ($n = 71$) w nocy wykonywano co godzinę pomiary poziomu glukozy w osoczu. Insulina glargine powodowała obniżenie stężenia FPG po godzinie 5.00 rano; różnica osiągała znamienność statystyczną o godzinie 8.00 rano. Skorygowane stężenie FPG w czasie leczenia insuliną glargine [30] wynosiły 7,8 mmol/l; insuliną glargine [80] — 7,3 mmol/l i insuliną NPH — 10,7 mmol/l. Oba preparaty insuliny glargine były dobrze tolerowane, podobnie jak insulina NPH.

WNIOSKI. Insulina glargine podawana raz na dobę przez 4 tygodnie jako metoda zapewnienia podstawowego stężenia insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny, bezpiecznie i skuteczniej niż insulina NPH obniża osoczowe stężenie glukozy na czczo.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2000, 23, 8, 1137–1142
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 1, 53–61
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

ABSTRACT

OBJECTIVE. Insulin glargine (HOE 901, 21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg human insulin) is a novel recombinant analog of human insulin with a shift in the isoelectric point producing

a retarded absorption rate and an increased duration of action that closely mimics normal basal insulin secretion. It recently received approval from the Food and Drug Administration. The aim of this study was to evaluate 2 formulations of insulin glargine for safety and efficacy in the treatment of patients with type 1 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. In a 4-week trial, 256 patients with type 1 diabetes received either NPH insulin or insulin glargine containing 30 µg/ml zinc (insulin glargine[30]) or 80 µg/ml zinc (insulin glargine[80]). Insulin glargine was given subcutaneously once daily at bedtime. NPH insulin was given either once daily (at bedtime) or twice daily (before breakfast and at bedtime), according to the patient's prestudy regimen. The initial doses of insulin glargine and NPH were based on the previous NPH total daily dose.

RESULTS. At study end point, insulin glargine-pooled groups had significantly lower fasting plasma glucose (FPG) levels than the NPH insulin group, with adjusted mean FPG levels reduced by 2.2 mmol/l ($P = 0.0001$). Insulin glargine was superior to NPH insulin in reducing FPG levels in patients who had previously received NPH insulin twice daily but not in patients who had previously received NPH once daily. FPG levels were more stable in patients using insulin glargine than in patients using NPH insulin. A subset of patients ($n = 71$) underwent hourly overnight plasma glucose measurements. Insulin glargine patients exhibited lower FPG levels after 5:00 A.M.; the difference was significant by 8:00 A.M. The adjusted mean FPG for insulin glargine[30] was 7.8 mmol/l; for insulin glargine[80], 7.3 mmol/l; and for NPH, 10.7 mmol/l. Both formulations of insulin glargine were well tolerated, similar to NPH insulin.

CONCLUSIONS. Basal insulin glargine administered once daily for 4 weeks as part of a basal-bolus multiple daily insulin regimen was safe and more effective in lowering fasting plasma glucose levels than NPH in patients with type 1 diabetes.

Stężenie insuliny we krwi u osób bez cukrzycy zależy od wielkości ciągłego wydzielania podstawowego oraz wyrzutów dodatkowych ilości hormonu bezpośrednio po posiłkach. Obecne sposoby leczenia cukrzycy insuliną dalekie są od odtworzenia tego

fizjologicznego rytmu wydzielania insuliny [1, 2]. Insuliny o pośrednim oraz długim czasie działania są związkami kompleksowymi z protaminą (insulina NPH) lub czynnikiem stabilizującym heksamery — cynkiem (insuliny lente i ultralente) w celu zwolnienia absorpcji [3, 4]. Wszystkie te preparaty nie spełniają kryteriów optymalnego profilu kontroli glikemii z powodu wyraźnego wzrostu poziomu insuliny bezpośrednio po wstrzyknięciu, zmiennej szybkości wchłaniania i wciąż za krótkiego czasu działania podstawowego [5–7]. Opracowanie skuteczniejszych preparatów długodziałających jest kolejnym krokiem w kierunku lepszej kontroli glikemii i unikania odległych powikłań cukrzycy [8, 9].

Insulina glargine (HOE 901, 21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg typu ludzkiego) jest nowym analogiem insuliny ludzkiej, syntetyzowanym metodą rekombinacji DNA z zastosowaniem plazmidu DNA i *Escherichia coli*. Posiada ona zmodyfikowany punkt izoelektryczny, co powoduje zmniejszenie rozpuszczalności w zakresie neutralnego pH [10]. Badania krystalograficzne wykazały wzrost liczby wewnątrzcząsteczkowych wiązań heksamerycznych [11]. Insulina glargine, wstrzykiwana jako roztwór o pH = 4,0, w warunkach fizjologicznego pH tkanki podskórnej tworzy mikroprecypitaty. Stabilność heksameru insuliny oraz większe agregaty mogą wpływać na właściwości precypitatu oraz szybkość rozpuszczania i wchłaniania do krwi z miejsca wstrzyknięcia. Badania przeprowadzane na zwierzętach wykazały, że dodatek cynku stabilizującego heksamer opóźnia początek i dodatkowo wydłuża czas działania insuliny glargine wprost proporcjonalnie do dodanej ilości. Skutkiem tego czas wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia po podaniu podskórnym jest opóźniony i wydłużony.

Badania przedkliniczne obejmujące zdrowych ochotników i chorych na cukrzycę typu 1 wykazały, że insulina glargine jest lekiem długodziałającym, którego stężenie we krwi dość wiernie odtwarza wydzielanie podstawowe w warunkach fizjologicznych [12, 13].

Autorzy badali bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dwóch preparatów, insuliny glargine różniących się tylko zawartością chlorku cynku (30 lub 80 mg). Grupę badaną stanowili chorzy z cukrzycą typu 1 leczeni według schematu obejmującego wstrzyknięcie podstawowe i wielokrotne dostrzykiwanie małych dawek w ciągu doby. Obie postaci badano, oceniając wpływ dodanej ilości cynku na kliniczne efekty działania insuliny glargine. Podstawowym celem badania było porównanie skuteczności insuliny NPH ze skutecznością preparatów insuliny glargine w zakresie poziomu glukozy na czczo (FPG).

Materiał i metody

Plan badania

Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane w grupach równoległych w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności dwóch postaci preparatu insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH u chorych na cukrzycę typu 1. Obserwacja trwała 4 tygodnie. Wstępnie w 1 tygodniu kwalifikacji przebadano 315 chorych na cukrzycę typu 1. Do próby kwalifikowano pacjentów w wieku 18–70 lat z BMI 18–28 kg/m², HbA_{1c} < 10% i poziomem poposiłkowym C-peptydu < 0,2 pmol/ml. U wszystkich badanych stosowano schemat wstrzyknięcia podstawowego i wielokrotnych wstrzyknięć przez minimum 2 miesiące. W sumie 257 chorych losowo przydzielono do 1 z 3 grup terapeutycznych (ostatecznie leczenie otrzymało 256 chorych). W poszczególnych grupach przez 4 tygodnie stosowano insulinę glargine [30] albo insuliną glargine [80] (w trybie próby ślepej) albo insulinę NPH (w trybie jawnym).

Insulina glargine [30] i glargine [80] (Aventis Pharmaceuticals, Frankfurt, Niemcy) zawierają rekombinowany analog ludzkiej insuliny równoważny 100 U/ml insuliny ludzkiej. Insulinę glargine podawano raz dziennie przed snem w zastrzyku podskórnym do powłok brzucha. Dawka początkowa każdego z preparatów insuliny glargine była taka sama jak dawka insuliny NPH stosowana wcześniej, tzn. do dnia randomizacji. Insulina NPH (Eli Lilly, Indianapolis, IN) była podawana również podskórnie w powłoki brzuszne raz (wieczorem) lub 2 razy na dobę (przed śniadaniem i przed snem), zależnie od sposobu leczenia przed randomizacją do badania. Insulina NPH zawierała 100 U/ml rekombinowanej insuliny ludzkiej. Wstrzyknięcia krótkodziałającej insuliny (REGULAR) dokonywano około 30 minut przed posiłkiem zgodnie z przyzwyczajeniem chorego. Podstawową dawkę insuliny korygowano w fazie wstępnej (*titration phase*) pod kontrolą poziomu glukozy na czczo. Podstawową dawkę insuliny korygowano w fazie wstępnej („miareczkowaniu”) w taki sposób, aby stężenie glukozy na czczo (*fasting plasma glucose*, FPG) utrzymywało się w zakresie 4–7 mmol/l (72–126 mg/dl). Dawkę tę zwiększano (albo zmniejszano) jeżeli w ciągu 2–4 dni stężenie FPG było wyższe (albo niższe) od zamierzonego przy braku (albo przy wystąpieniu) nocnej hipoglikemii. Dawki insuliny krótkodziałającej dostosowywano co 2–4 dni w zakresie 1–4 U na posiłek w zależności od wartości glikemii, jakie zamierzono uzyskać. Dawki insuliny krótkodziałającej dostosowywano co 2–4 dni

w zakresie 1–4 U na posiłek w zależności od wartości glikemii, jakie zamierzano uzyskać. Wartości docelowe przed posiłkiem i przed udaniem się na spoczynek ustalono odpowiednio na 4–7 mmol/l (72–126 mg/dl) i 6–8 mmol/l (100–144 mg/dl).

Skuteczność

Z powodu stosunkowo krótkiego czasu trwania programu podstawowym parametrem skuteczności leczenia był poziom glukozy na czczo w momencie zakończenia badania (punkt końcowy), obliczany jako średnia 3 wartości FPG mierzonych w 27, 28 i 29 dniu. Wyjściowa wartość FPG była średnią wartości w dniu –7, –3 i 1 (dzień 1 odpowiada dniu randomizacji). Dodatkowymi parametrami oceny skuteczności leczenia były seryjne pomiary glikemii na czczo, średni poziom FPG, profil glukozy we krwi, nocne poziomy glukozy, stabilność glikemii na czczo, poziom insuliny w surowicy i poziom HbA_{1c}. Badania laboratoryjne poziomu glukozy w osoczu, HbA_{1c} oraz lipidów oznaczono w laboratorium klinicznym *SmithKlineBeecham*.

Stężenie glukozy we krwi pacjenci badali metodą samokontroli (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*) z użyciem glukometru One-Touch II (LifeScan, Milpitas, CA). Następnie obliczano średnią 7 kolejnych pomiarów przeprowadzonych w tygodniu kwalifikacji (*screening phase*) oraz w każdym tygodniu podczas leczenia. Profile stężenia glukozy we krwi sporządzono na podstawie średniej 7 pomiarów SMBG otrzymanych na zakończenie badania (przed posiłkiem; 2 godziny po śniadaniu, 2 po śniadaniu, po obiedzie i przed snem), które porównano z 7 odpowiadającymi wartościami otrzymanymi w dniu –1. Stężenie glukozy w nocy mierzono 2 razy w tygodniu (o godzinie 3.00) i na koniec badania (średnia 3 pomiarów z 27, 28 i 29 dnia badania). Jako wartość wyjściową przyjęto średnią z 2 pomiarów w dniach –3 i –1.

Poziom HbA_{1c} określano wyjściowo (dzień 1) i w ostatnim dniu (dzień 29). Aby ustalić codzienną zmienność kontroli glikemii, stabilność FPG obliczano jako średnią bezwzględnych różnic pomiędzy konkretnymi FPG a medianą FPG w dniach 22, 27, 28 i 29. Dawki insuliny określano jako sumę dawek dziennych insuliny krótkodziałającej i dawki insuliny podstawowej.

Ustalono odsetek chorych, u których przynajmniej raz wystąpiła hipoglikemia. Kryteria hipoglikemii były następujące:

— objawowa: objawy hipoglikemii zgłaszane przez chorego, ewentualnie z potwierdzeniem poziomu glukozy < 2,8 mmol/l;

- poważna: objawowa hipoglikemia powodująca zakłócenie normalnego zachowania lub wymagająca pomocy drugiej osoby: z potwierdzeniem poziomu glukozy $< 2,8$ mmol/l lub poprawy po doustnym podaniu węglowodanów, glukozy douźnie lub glukagonu;
 - nocna: występująca po wieczornym podaniu insuliny podstawowej i przed określeniem poziomu FPG następnego dnia rano;
 - bezobjawowa: poziom glukozy we krwi lub w osoczu $< 2,8$ mmol/l bez żadnych objawów.
- W podgrupie chorych w 9 wybranych ośrodkach wykonywano pomiary nocnego poziomu glukozy w osoczu co godzinę (pomiędzy godziną 11.00 wieczorem a 8.00 rano) wyjściowo przed badaniem i w punkcie końcowym.

Bezpieczeństwo

We wszystkich 3 grupach terapeutycznych wyjściowo (dzień 1) i na koniec badania (dzień 29) wykonano podstawowe badania hematologiczne, określono parametry biochemiczne, profil lipidowy, poziom przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie glargine i insulinie ludzkiej oraz składnikom białkowym *Escherichia coli* insuliny rekombinowanej. Badanie kliniczne obejmowało badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, określenie częstości akcji serca i masy ciała w dniu –7 wyjściowo i w ostatnim dniu badania. Działania niepożądane wiązane z leczeniem, jeżeli wystąpiły w trakcie terapii lub jeżeli występowały wcześniej, lecz nasilały się istotnie w czasie leczenia.

Analiza statystyczna

Wymaganą wielkość badanej populacji określono na podstawie osiągania znamiennej klinicznie różnicy FPG, zdefiniowanej jako 2,2 mmol/l. Analizę, której celem było ustalenie reakcji na leczenie, oparto na ocenie ostatnich badań każdego chorego na podstawie zasady zamiaru leczenia (*intention to treat*) w odniesieniu do wyników wszystkich chorych, uzyskanych przed i w trakcie leczenia. Wyniki z ośrodków, w których badanie zakończyło mniej niż 3 chorych, zgrupowano przed analizą ogólnej skuteczności i oceny klinicznej. Aby ocenić główny wykładnik skuteczności leczenia (FPG na koniec badania), przeprowadzono analizę kowariancji (ANCOVA) danych uzyskanych na koniec badania, w której dane wyjściowe posłużyły jako zmienne losowe, a dane dotyczące leczenia i ośrodków prowadzących badanie — jako efekty stałe. Celem analizy było sprawdzenie, czy działanie insuliny glargine (obu rodzajów) różni się istotnie od działania insuliny NPH. Przeprowadzo-

no również analizę ANCOVA, aby porównać wszystkie wtórne efekty leczenia pod koniec badania w 3 grupach. Analizy były prowadzone 2-kierunkowo (*2-tailed*) z poziomem istotności 0,05. Do obliczenia odsetka chorych z ciężką, lekką i nocną hipoglikemią zastosowano test Cochra-Mantela-Haenszela.

Wyniki

Randomizacji poddano łącznie 257 chorych, którzy byli leczeni insuliną glargine [30] ($n = 82$), insuliną glargine [80] ($n = 87$) lub insuliną NPH ($n = 88$). Dane charakteryzujące chorych przedstawia tabela 1. Jeden pacjent włączony do grupy leczonej glargine [80] nie był nigdy wcześniej leczony. Tylko 1 chory zakwalifikowany do grupy leczonej insuliną NPH nie ukończył badania. Średni wiek chorych wynosił 37,5 roku, średni wiek rozpoznania cukrzycy — 21,9 roku, a średni czas trwania cukrzycy — 16,3 roku. W całej grupie 52% badanych stanowili mężczyźni, 93,8% osoby rasy białej; średni BMI wyniósł 24,3 kg/m² (tab. 1). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy parametrami podstawowymi.

Skuteczność

Wyjściowo stopień kontroli glikemii, oceniany na podstawie stężenia FPG w grupie chorych leczonych insuliną glargine i insuliną NPH, był podobny (tab. 2). Insulina glargine wykazywała większą niż insulina NPH skuteczność w obniżaniu FPG, z wartością skorygowaną FPG średnio 9,2 mmol/l w połączonej grupie chorych leczonych insuliną glargine i 11,3 mmol/l dla NPH ($p = 0,0001$). Ten istotny wpływ na FPG obserwowano już w 1 tygodniu badania (ryc. 1).

Przewaga insuliny glargine nad insuliną NPH widoczna była początkowo u chorych przyjmujących uprzednio insulinę NPH 2 razy dziennie jako część schematu leczenia przed rozpoczęciem badania, niezależnie od faktu, że wyjściowo stężenie FPG było u nich niższe niż u pacjentów przyjmujących insulinę raz dziennie (tab. 3). Ze 168 chorych, którzy otrzymywali insulinę glargine, i 88 chorych otrzymujących insulinę NPH, którym oznaczano FPG, odpowiednio 118 (70,2%) i 62 (70,5%) otrzymywało 2-krotne wstrzyknięcia insuliny NPH. W obu grupach stwierdzono podobne stężenia FPG wyjściowo (tab. 3). U chorych z grupy otrzymującej insulinę glargine wyniki FPG były lepsze w czasie trwania badania. U chorych z grupy otrzymującej insulinę NPH poziomy FPG ulegały poprawie tylko w przypadku stosowania jednokrotnych wstrzyknięć dobowych (tab. 3). Korzystny wpływ leczenia na stężenie FPG potwierdzają również wyniki codziennych pomia-

Tabela 1. Podsumowanie danych demograficznych i przebiegu cukrzycy

	Insulina glargine [30]	Insulina glargine [80]	Insulina NPH	Wszyscy leczeni
Wszyscy pacjenci (n)	82	86	88	256
Płeć M/K	42/40	44/42	47/41	133/123
Biali pacjenci (n)	76	81	83	240
Wiek (lata)	37,5 ± 11,7	37,0 ± 11,5	37,9 ± 12,5	37,5 ± 11,9
HbA _{1c} (%)	7,8 ± 1,1	7,9 ± 1,2	8,0 ± 1,2	7,9 ± 1,1
BMI [kg/m ²]	23,9 ± 2,5	24,4 ± 2,5	24,5 ± 2,7	24,3 ± 2,6
Czas trwania cukrzycy (lata)	16,7 ± 11,3	15,8 ± 10,0	16,3 ± 10,8	16,3 ± 10,7
Wiek rozpoznania cukrzycy (lata)	21,5 ± 10,8	22,0 ± 12,7	22,3 ± 13,1	21,9 ± 12,2

Dane przedstawiono w postaci średnich ± SD, o ile nie podano inaczej

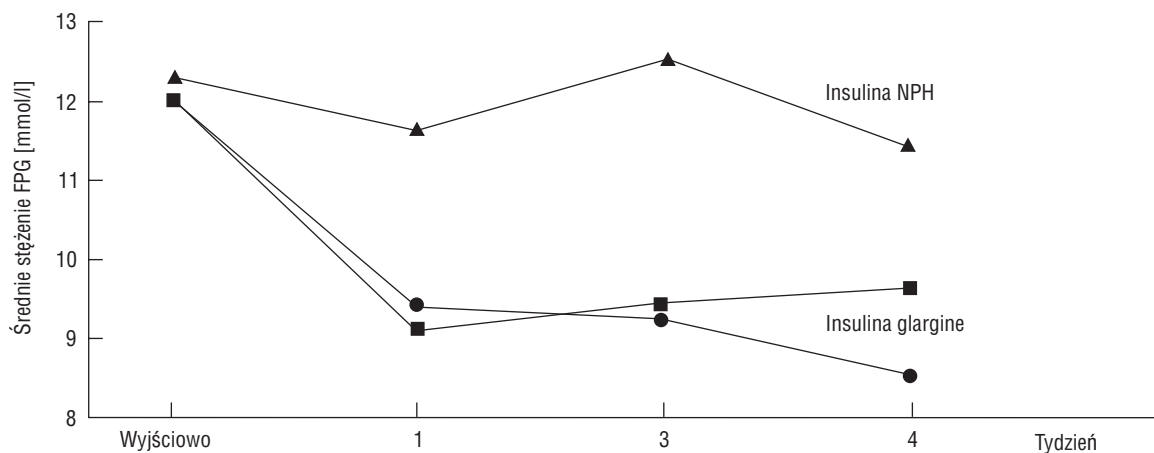
Tabela 2. Skorygowane średnie, średnie różnice i 95-procentowe CI (przedziały ufności) opisujące FPG w końcu badania (ANCOVA)

Leczenie	n	Skorygowana średnia	Średnia różnica	95% CI	p
Insulina glargine (oba typy)	168	9,2	-2,2	(-3,0 do -1,3)	0,0001
Insulina NPH	88	11,3	—	—	—
Insulina glargine [30]	82	8,6	-2,8	(-3,7 do -1,8)	0,0001
Insulina glargine [80]	86	9,7	-1,6	(-2,5 do -0,6)	0,0012
Insulina NPH*	88	11,3	—	—	—

*Insulinę glargine [30] i insulinę glargine [80] porównano z insuliną NPH; wartości podano w mmol/l; FPG — stężenie glukozy na czczo

rów FPG metodą SMBG (tabela 4). Pod koniec badania średnia wartość ± SEM FPG wyniosła 7,6 ± ± 2,3 oraz 7,5 ± 1,9 mmol/l odpowiednio dla insuliny glargine [30] i insuliny glargine [80] oraz 9,0 ± ± 2,4 mmol/l dla insuliny NPH. Profil glukozy we krwi, określony z 7 wartości SMBG w ciągu dnia, nie różnił się statystycznie pomiędzy grupami terapeutycznymi (tab. 4). Profile glukozy w nocy uzyskano w podgrupie chorych (n = 71) z 9 wybranych ośrodków. Wykazują one podobne poziomy

glukozy w czasie większej części nocy i wzrost poziomu glukozy w osoczu około godziny 5.00 u chorych otrzymujących insulinę NPH. Insulina glargine hamowała natomiast ten wczesnoporanny wzrost, co sugeruje, że działa ona dłużej (ryc. 2). U osób otrzymujących insulinę glargine poziom FPG był niższy po godzinie 5.00; różnica była statystycznie do 8.00. Skorygowane średnie na insulinie glargine [30] wynosiły 7,8 mmol/l; na insulinie glargine [80] — 7,3 mmol/l, a w przypadku insuliny NPH — 10,7 mmol/l. Nocne



Rycina 1. Średnie stężenie glukozy we krwi na czczo (FPG) w kolejnych tygodniach badania u chorych otrzymujących insulinę glargine [30] (■), insulinę glargine [80] (●) i insulinę NPH (▲)

Tabela 3. Średnie stężenie FPG przed badaniem w zależności od stosowanego schematu leczenia insuliną NPH: 1 lub 2 razy dziennie

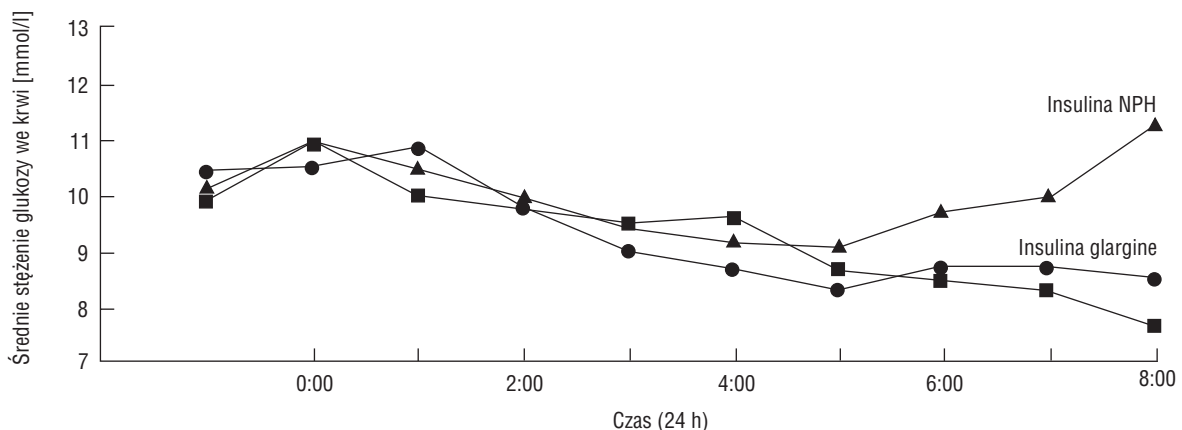
	Przed badaniem 2 razy dziennie				Przed badaniem 1 raz dziennie			
	Insulina glargine		Insulina NPH*		Insulina glargine		Insulina NPH**	
	n	FPG [mmol/l]	n	FPG [mmol/l]	n	FPG [mmol/l]	n	FPG [mmol/l]
Wyjściowo	118	11,6	62	11,6	50	13,0	26	14,0
Koniec badania	118	8,4 ⁺	62	11,4	50	10,9 ⁺	26	11,2 ⁺⁺

* Leczenie insuliną NPH kontynuowali wcześniejszy schemat leczenia 1 lub 2 razy dziennie; ⁺p = 0,0001, pomiędzy danymi wyjściowymi a końcowymi; ⁺⁺p = 0,0012, pomiędzy danymi wyjściowymi a końcowymi; FPG — stężenie glukozy na czczo

Tabela 4. Podsumowanie wtórnych parametrów kontroli glikemii

	Insulina glargine [30]	Insulina glargine [80]	Insulina NPH
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej			
FPG [mmol/l]	81 (-1,5 ± 2,45)	86 (-1,8 ± 2,19)	87 (-0,3 ± 2,53*)
Profil glukozy we krwi [mmol/l]	77 (-0,1 ± 3,30)	81 (0,3 ± 3,05)	81 (-0,2 ± 2,56)
Stężenie glukozy w nocy (3.00) [mmol/l]	80 (0,2 ± 3,80)	86 (0,4 ± 3,81)	82 (-0,3 ± 4,41 ⁺)
Stabilność FPG [mmol/l]	81 (-0,4 ± 1,17)	84 (-0,3 ± 1,14)	84 (-0,2 ± 1,17 ⁺)
HbA _{1c} (%)	82 (-0,4 ± 0,48)	86 (-0,4 ± 0,49)	86 (-0,4 ± 0,48)
koniec badania			
FPG [mmol/l]	81 (7,6 ± 2,3)	86 (7,5 ± 1,9)	87 (9,0 ± 2,4 ⁺⁺)

Dane przedstawiają liczebność (n), a w nawiasach podano średnie ± SD. *p < 0,001, sparowane porównanie obu typów insuliny glargine [30] i [80]; ⁺p < 0,05, sparowane porównanie z insuliną glargine [30]; ⁺⁺p < 0,001 dla insuliny glargine [30] oraz insuliny glargine [80] w porównaniu z insuliną NPH; FPG — stężenie glukozy na czczo

**Rycina 2. Średnia wielokrotnych pomiarów glukozy w osoczu [mmol/l] w punkcie końcowym. Wykres średniego stężenia glukozy w nocy w ostatniej dobie badania, ocenianego co godzinę w podgrupach chorych otrzymujących insulinę glargine [30] (□) (n = 23), insulinę glargine [80] (●) (n = 24) lub insulinę NPH (▲) (n = 24).**

poziomy glukozy, badane metodą SMBG o godzinie 3.00, były wyższe po insulinie glargine niż po insulinie NPH, bez nasilenia objawów poważnej hipoglikemii nocnej (tab. 4). Poziom glukozy na czczo wydawał się stabilniejszy pod koniec badania w grupie leczonej insuliną glargine w porównaniu z leczeniem insuliną NPH (tab. 4).

Hipoglikemia

Prawie u wszystkich chorych wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii w ciągu 4 tygodni badania. Odsetek tych pacjentów był nieco mniejszy w grupie leczonej insuliną NPH (93,2%) niż w grupie leczonej insuliną glargine (97,6% w przypadku insuliny glargine [30] i 100% w przypadku insuliny glar-

gine [80]) ($p = 0,030$). Ta różnica w częstości hipoglikemii, chociaż statystycznie znamienna, nie posiada dużego znaczenia klinicznego i obejmuje wszystkie postacie hipoglikemii za wyjątkiem postaci ciężkiej. W trakcie badania częstość przypadków hipoglikemii u chorych leczonych insuliną glargine zmniejszała się. Odsetek epizodów hipoglikemii w grupie leczonej insuliną glargine był wyższy niż w grupie leczonej insuliną NPH i w godzinach między 3.00 a 9.00 niż w pozostałych porach dnia. Jest to zgodne z założeniem pracy polegającym na obliczeniu dawki insuliny glargine na podstawie sumy 2 dawek insuliny NPH podawanych przed rozpoczęciem badania.

Dawka insuliny

Dawka insuliny podstawowej była modyfikowana w zależności od wartości FPG. Dobierano ją w okresie pierwszych 3 tygodni badania; w 4 tygodniu dawka insuliny miała być ustalona. Dzienna dawka insuliny glargine wymagała zmniejszania w czasie badania, natomiast dawka insuliny NPH — zwiększania. Chorzy leczeni wcześniej insuliną NPH w jednorazowym wstrzyknięciu stosowali średnio 11,5–14 U wyjściowo. Pacjenci leczeni insuliną NPH podawaną w 2 wstrzyknięciach w ciągu doby stosowali podwójną dawkę insuliny w porównaniu z grupą leczoną jednorazowymi wstrzyknięciami, czyli 26–30 U wyjściowo. W końcu badania, już po dobraniu dawki, średnie dawki podstawowej insuliny glargine były podobne do dawek insuliny NPH w grupie leczonej wcześniej jednorazowymi wstrzyknięciami. Z kolei średnia dawka podstawowej insuliny glargine była o 6–7 U mniejsza niż całkowita dawka dobowej insuliny NPH w grupie leczonej 2-krotnymi wstrzyknięciami przed rozpoczęciem badania. Średnie dawki dobowe insuliny krótkodziałającej były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych w czasie całego badania.

Bezpieczeństwo

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym, uznanym przez badających za związany z leczeniem, były miejscowe odczyny po wstrzyknięciach. Wszystkie oceniono jako łagodne i nie spowodowały one zaprzestania leczenia. Nie stwierdzono istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych ani zwiększenia liczby przeciwciał w trakcie leczenia insuliną glargine i insuliną NPH, ani klinicznie istotnych zmian w związku ze zmianami poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko białkom *E. coli*. W badaniu nie odnotowano znamiennej zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz masy ciała.

Wnioski

W badaniu porównano efekty jednorazowego podawania insuliny glargine oraz jedno- lub dwukrotnego w ciągu doby wstrzykiwania insuliny NPH, jako metody zapewnienia podstawowego stężenia insuliny. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie i obejmował chorych na cukrzycę typu 1, wcześniej leczonych według schematu wielokrotnych wstrzyknięć z zastosowaniem insuliny NPH jako insuliny podstawowej i wielokrotnych wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej przed posiłkami. Najistotniejsza obserwacja w niniejszym badaniu dotyczyła znamiennego statystycznie obniżenia FPG w grupie leczonej insuliną glargine w porównaniu z grupą leczoną insuliną NPH. Stężenie FPG w grupie pacjentów otrzymujących insulinę glargine (łącznie) obniżyło się przy końcu badania o 2,2 mmol/l. Znamienna różnica wystąpiła już po tygodniu leczenia. Nie obserwowano istotnych różnic w działaniu pomiędzy dwoma preparatami insuliny glargine. W grupie chorych leczonych wcześniej insuliną NPH 2 razy dziennie, pacjenci randomizowani do grupy NPH stosowanej 2 razy dziennie wymagali zwiększania dawek insuliny od 26,4 do 30,0 U, bez znaczących zmian stężenia FPG, natomiast u pacjentów, u których zastosowano insulinę glargine, przed snem stwierdzono wartości FPG niższe o 3,2 mmol/l w porównaniu z wyjściowymi, pomimo zmniejszania dawki insuliny ($p = 0,0001$). W celu uniknięcia nocnej hipoglikemii wieczorna dawka insuliny NPH jest zwykle niższa, jeżeli stosuje się 2 wstrzyknięcia, a z powodu stosunkowo krótkiego okresu działania insuliny NPH efekt dawki słabnie w godzinach wczesnoporannych, co wywołuje nieprawidłowe wartości glukozy na czczo. Zgodnie z przewidywaniami, zastąpienie w niniejszym badaniu całkowitej dawki dobowej insuliny NPH, podawanej 2 razy dziennie, dłużej działającą insuliną glargine spowodowało znacznie lepszą i bardziej przewidywalną kontrolę glikemii na czczo i nie nasiliło istotnie częstości poważnej hipoglikemii nocnej.

U chorych otrzymujących insulinę NPH raz dziennie stwierdzono wyjściowo gorszą kontrolę glikemii w porównaniu z pacjentami leczonymi 2-krotnymi wstrzyknięciami insuliny NPH. U chorych leczonych jednorazowymi wstrzyknięciami insuliny NPH wystąpił znamienny spadek FPG w okresie badania, w podobnym stopniu jak u pacjentów, którzy otrzymywali insulinę glargine. Należy jednak zwrócić uwagę, że miało to związek ze zwiększaniem średniej dobowej dawki insuliny NPH w trakcie badania z 11,5 do 14,5 U.

U większości chorych podczas badania wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii. Łączna liczba incydentów była najmniejsza w grupie otrzymu-

jącej insulinę NPH, jednak różnice w częstotliwości epizodów między grupami nie miały znaczenia klinicznego. Częstość epizodów zmniejszała się w trakcie badania, zwłaszcza w grupie leczonej insuliną glargine. Ta spadkowa tendencja miała związek z dostosowywaniem dawki insuliny w trakcie badania. Zmniejszenie dawki insuliny glargine bez wpływu na efektywne zmniejszenie FPG w czasie badania sugeruje, że u wielu chorych dawka początkowa była wyższa niż wymagana i to spowodowało częstsze występowanie hipoglikemii.

Korzystny wpływ insuliny glargine na FPG wykazywały również pomiary stężenia glukozy w osoczu w nocy. U chorych otrzymujących insulinę NPH występował typowy wzrost FPG pomiędzy 5.00 a 8.00, spowodowany krótkim okresem działania, który nie hamował typowej wczesnoporannej hiperglikemii, znanej jako *dawn phenomenon* (syndrom świtu). Zgodnie z przewidywanym dłuższym czasem działania insuliny glargine, leczenie tym preparatem wiązało się z utrzymaniem niższych poziomów glukozy także w godzinach wczesnoporannych.

Stwierdzono, że stosowanie insuliny glargine jest tak samo bezpieczne jak insuliny NPH. Nie obserwowano różnic pomiędzy sposobami leczenia pod względem częstości działań niepożądanych, także w odniesieniu do najczęściej występujących miejscowych odczynów po wstrzyknięciach. Żaden z typów leczenia nie spowodował wzrostu przeciwciał insulinowych ani przeciwciał skierowanych przeciwko białkom zanieczyszczającym insulinę glargine. Nie obserwowano również istotnych klinicznie odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych w żadnej z grup.

Warto wspomnieć o wynikach niedawno zakończonego badania europejskiego, podczas którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na cukrzycę typu 1 insuliną glargine i insuliną NPH. Stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości nocnych hipoglikemii u chorych otrzymujących wieczorem insulinę glargine w porównaniu z otrzymującymi insulinę NPH [14]. W analizie nie uwzględniano jednak wcześniejszego schematu leczenia insuliną NPH (1 lub 2 razy na dobę), nie mierzone również profilu glukozy w nocy. Te zagadnienia były celem niniejszej pracy, natomiast wychodzą poza ramy badania europejskiego, dowodząc wyraźnego obniżenia stężenia FPG. Ponadto, nocny profil glukozy wykazuje znaczne wahania w zależności od stosowania insuliny glargine lub NPH o 8.00 — insulina glargine utrzymywała długotrwały efekt obniżenia stężenia glukozy, natomiast insulina NPH wywoływała hiperglikemiczny „efekt odbicia” w godzinach wczesnoporannych.

Interesujący w niniejszym badaniu jest fakt, że przewaga działania insuliny glargine nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu FPG jest widoczna głównie u chorych, którzy wcześniej otrzymywali insulinę NPH 2 razy dziennie, czyli u większości pacjentów kwalifikowanych do badania. Może to odzwierciedlać lepszą tolerancję wyższej dawki insuliny glargine (sumy dawki porannej i wieczornej insuliny NPH) bez objawów poważnej hipoglikemii.

Intensywne leczenie insuliną w schemacie wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu dnia stanowi obecnie częsty sposób leczenia cukrzycy typu 1 i jest skuteczne w kontroli glikemii. Jednak zarówno insulina NPH, jak i ultralente posiadają ograniczenia dotyczące stosowania ich jako insulin podstawowych. Niedawne badania Zinmana i wsp. [15] wykazały, że obie insuliny cechuje podobne bezpieczeństwo i skuteczność, niewystarczające jednak do utrzymania podstawowego poziomu insuliny przez 24 godziny. Wnioski wynikające z tego badania potwierdzają, że konieczne są 2 wstrzyknięcia insuliny w ciągu doby, by utrzymać właściwą glikemię u chorych z dłuższą trwającą cukrzycą lub z wyższą glikemią.

Podsumowując, wyniki opisanego badania wskazują, że podawanie raz dziennie insuliny glargine jako insuliny podstawowej poprawia znacząco stężenie glukozy na czczo, przy stosowaniu mniejszej łącznej dobowej dawki insuliny w krótkim okresie leczenia cukrzycy typu 1. Porównanie długoterminowego leczenia insuliną podstawową glargine i NPH pomoże lepiej określić całkowity wpływ nowego analogu insuliny na parametry kontroli glikemii w tej grupie chorych.

PIŚMIENICTWO

- Volund A.: Insulin therapy and its short-comings: the need for new approaches. *Diabet. Med.* 1997; 14: S5–S8.
- Johnson N.B., Owens D.R.: Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349: 47–51.
- Shannon A.G., Bolli G.B.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin: relevance to the therapy of diabetes mellitus. *Diabetes Nutr. Metab.* 1997; 10: 24–34.
- Heinemann L., Richter L.: Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993; 16 (supl. 3): 90–100.
- Binder C., Lauritzen T., Faber O., Pramming S.: Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984; 3: 188–199.
- Hoffman A., Ziv E.: Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of absorption. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 33: 285–301.
- Brange J., Langkjaer L.: Insulin formulation and delivery. *Pharm. Biotechnol.* 1997; 10: 343–409.
- Brange J.: The new era of biotech insulin analogues. *Diabetologia* 1997; 40 (supl. 2): S48–S53.
- deLeiva A.: Frontiers of clinical research in type I diabetes. *Horm. Res.* 1996; 45 (supl. 1): 32–35.
- Seipke G., Geisen K., Neubauer H.P., Pittius C., Roskamp R., Schwabe D.: New insulin preparations with prolonged action

- profiles: A21-modified arginine insulins. *Diabetologia* 1992; 35 (supl. 1): A4.
11. Hilgenfeld R., Dorschug M., Geisen K., Neubauer H., Obernier R., Seipke G., Berchtold H.: Controlling insulin bioavailability by crystal contract engineering. *Diabetologia* 1992; 35 (supl. 1): A4.
 12. Dreyer M., Pein M., Schmidt C., Heidtmann B., Schlunzen M., Roskamp R.: Comparison of the pharmacokinetics/dynamics of Gly(A21)-Arg(B31,B32)-human-insulin (HOE71GT) with NPH-insulin following subcutaneous injection by using eugly-caemic clamp technique. *Diabetologia* 1994; 37 (supl. 1): A78.
 13. Taulaulicar M., Willms B., Roskamp R.: Efficacy of HOE 901 following subcutaneous injection for four days in type I diabetic subjects. *Diabetologia* 1995; 37 (supl. 1): A169.
 14. Pieber T.A., Eugène-Jolchine I., Derobert E., for the European Study Group of HOE 901 in Type 1 Diabetes: Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 157–162.
 15. Zinman B., Ross S., Campos R.V., Strack T., for the Canadian Lispro Study Group: Effectiveness of human ultralente versus NPH insulin in providing basal insulin replacement for an insulin lispro multiple daily injection regimen: a double-blind randomized prospective trial. *Diabetes Care* 1999; 22: 603–608.