

УДК 616.379-008.64; 616.43; 616-008.9

ТРОНЬКО М.Д. *, ПОЛТОРАК В.В. **, СОКОЛОВА Л.К. *

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGIN (ПЕРЕДУМОВИ, РЕЗУЛЬТАТИ)

Резюме. ORIGIN — це найтриваліше і наймасштабніше дослідження застосування препарату Лантус® у пацієнтів із серцево-судинними ризиками, які хворіють на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу на ранніх стадіях, а також предіабет, при якому на сьогодні інсулінотерапія не показана.

Дослідження ORIGIN було ініційоване для вивчення ефективності терапії інсуліном гларгін порівняно зі стандартною терапією стосовно впливу на серцево-судинні події.

Головні висновки дослідження ORIGIN за більше ніж 6-річний період:

— Досягнення цільового рівня глікемії не призводить до зниження серцево-судинних ризиків.

— Лантус® не викликає ризик розвитку злоякісних новоутворень.

— Раннє призначення препарату Лантус® один раз на день призводить до стійкого цільового глікемічного контролю.

— У більшості пацієнтів (58 %), які приймали Лантус®, не виникали симптоматичні гіпоглікемії; частота тяжких гіпоглікемії була дуже низькою (0,01 епізоду на 1 пацієнто-рік та 0,003 — для стандартної терапії); частота випадків загальних гіпоглікемії становила 0,1 епізоду на 1 пацієнто-рік у групі інсуліну гларгін та 0,027 — для стандартної терапії).

— Лантус® запобігав прогресуванню предіабету в ЦД 2-го типу (ЦД розвинувся у 25 % осіб із предіабетом, які приймали інсулін гларгін, vs. 31 % на стандартній терапії, тобто ризик розвитку ЦД був на 28 % нижчий).

Цукровий діабет (ЦД) та менш виражені ступені дисглікемії верифіковані у двох третин хворих, представлених до кардіологічних відділень (Bortnik M. et al., 2004), та являють собою незалежні фактори ризику кардіоваскулярних подій і смерті (The DECODE study group, 1999; Meigs J.B. et al., 2002; Brunner E.J. et al., 2006; Gerstein H.C. et al., 2007; 2010; Turnbull F.M. et al., 2009; Sarwar N. et al., 2010; Selvin E. et al., 2010; Anand S.S. et al., 2011). Слід зазначити, що, незважаючи на більшу важливість післяпрандіальної глікемії (порівняно з глікемією натще) як предиктора кардіоваскулярного ризику (Meigs J.B. et al., 2002; Brunner E.J. et al., 2006), виняткове визначення глюкози плазми натще як характеристики глікемічного контролю свідчить про тісний взаємозв'язок із кардіоваскулярними подіями (Lowes C.M. et al., 2004). Так, метааналіз 17 коронарних досліджень засвідчив, що кожне збільшення глюкози натще на 1 ммоль/л (18 мг%) є предиктором збільшення скорегованого за віком та статтю ризику розвитку тотальної ішемічної хвороби серця (ІХС) на 23 %, ризику інсульту — на 21 % та ризику кардіоваскулярної смерті незалежно від діабетичного статусу — на 19 % (Lowes C.M. et al., 2004). Разом із тим довгострокові клінічні дослідження інтенсивного глікемічного контролю у хворих на ЦД 2-го типу, у яких інсулін використовувався як один із засобів

досягнення контролю глюкози, не змогли довести значущу його перевагу стосовно кардіоваскулярних подій порівняно з традиційним контролем (Gerstein H.C., Rosenstock J., 2005). Зате забезпечення інтенсивного глікемічного контролю у хворих із нещодавною маніфестацією ЦД 2-го типу (UKPDS) забезпечувало значуще зменшення ризику інфаркту міокарда (ІМ) та смерті (на 15 та 13 % відповідно) згідно з 10-річним спостереженням (Holman R.R. et al., 2008). Вищезазначені знахідки, як і потенційні кардіозахисні властивості інсуліну (Verkavaara S., Yki-Järvinen H., 2004; Dandona P. et al., 2007; Franklin V.L. et al., 2008), сформували уявлення, що раннє забезпечення достатньої кількості базального інсуліну для нормалізації рівнів глюкози плазми натще може безпечно знизити частоту кардіоваскулярних подій. Окрім того, з огляду на клінічні докази гальмуючої дії інсуліну на спонтанну еволюцію інсулінової недостатності (від відносної до абсолютної) у хворих на ЦД 2-го типу за умов нещодавньої його маніфестації (Li Y. et al., 2004; Weng J. et al., 2008; Hu Y. et al., 2011) доцільним є визначення користі від такого втручання, а саме можливості зменшення частоти розвитку ЦД в осіб із високим ризиком цього захворювання.

© Тронько М.Д., Полторак В.В., Соколова Л.К., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Відомо, що на ранніх стадіях дисглікемії пацієнтам не тільки властива інсулінорезистентність, але й можлива відносна недостатність інсуліну, що може негативно впливати на серцево-судинні показники. Гіперглікемія сприяє розвитку різних запальних процесів, зокрема ендотеліальної дисфункції, що, за сучасними уявленнями, є початковим етапом атерогенезу.

Метаболічні розлади, пов'язані з гіперглікемією, сприяють надмірному утворенню вільних жирних кислот, їх підвищене використання замість глюкози як джерела енергії при ішемії збільшує схильність до ішемії міокарда і знижує показники функції міокарда.

Численні дослідження продемонстрували, що **інсулін має кардіопротекторний, нейропротекторний і антиапоптотичний ефекти**. Потенційні сприятливі ефекти інсуліну можна пояснити декількома механізмами дії, включаючи посилення вазодилатації, зниження оксидативного стресу, зменшення запального процесу, пригнічення тромбоцитів і стимуляцію фібринолізу (рис. 1).

З огляду на вищесказане питання про обґрунтованість та доцільність призначення інсулінотерапії на ранніх стадіях ЦД 2-го типу або в осіб із дисглікемією надзвичайно цікаве для діабетології, і це стало передумовою для проведення дослідження **ORIGIN — Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Дослідження з вивчення впливу гларгіну на частоту випадків серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД 2-го типу)**. В основу дослідження ORIGIN покладені дані про те, що базальна інсулінотерапія має суттєві метаболічні переваги не лише в поліпшенні глікемічного контролю, а й у зниженні рівня вільних жирних кислот, зменшенні маркерів ризику серцево-судинної патології. **Гіпотеза дослідження ORIGIN полягала в тому, що в осіб із ЦД 2-го типу та високим ризиком розвитку кардіальної патології може бути досягну-**

те зниження ризику кардіоваскулярних подій (ІМ та інсульт) шляхом раннього використання інсуліну гларгін. У дослідження разом із хворими на ЦД 2-го типу також були включені групи пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) та порушеною глікемією натще (ПГН), що дозволило дати відповідь на питання про доцільність застосування гларгіну на стадії предіабету. Окрім того, у дослідженні ORIGIN була визначена здатність інсуліну гларгін зменшувати загальну смертність, частоту діабетичних мікросудинних ускладнень (ретино-, нефро- та нейропатій), а також уповільнювати розвиток клінічно вираженого ЦД 2-го типу. **Дослідження ORIGIN — це унікальне дослідження в широкому сенсі цього слова. Окрім того, що воно найбільше за кількістю пацієнтів і центрів та країн-учасниць, це дослідження вивчало основні аспекти фармакотерапії ЦД (контроль глікемії та його безпека), воно унікальне ще й тим, що порушило питання, відповідей на які ще не отримували, зокрема застосування інсуліну гларгін у пацієнтів із предіабетом, при якому на сьогодні будь-яка інсулінотерапія не показана. Дослідження ORIGIN дозволило підтвердити раніше відомі дані про Лантус®, а також здобути нові знання.**

У дослідженні ORIGIN взяли участь понад 12 500 пацієнтів із 40 країн світу (рис. 2).

Всі учасники були рандомізовані на дві групи: стандартної терапії та інсуліну гларгін, дозу якого титрували до досягнення цільового показника глюкози плазми натще менше 5,3 ммоль/л. У дослідженні ORIGIN шляхом ретельного підбору були чітко визначені кінцеві точки. Як комбіновані первинні кінцеві точки були вибрані: перша первинна комбінована кінцева точка — серцево-судинна смерть, або нефатальний ІМ, або нефатальний інсульт; друга первинна комбінована кінцева точка — серцево-судинна смерть, або нефатальний ІМ, або нефатальний інсульт, при якій враховувалася процедура ревааскуляризації або госпіталізація у зв'язку з серцевою недостатністю. Як основні вторинні кінцеві точки враховувалися комбінована кінцева точка мікросудинної патології (діабетичні нефро- та ретинопатія), загальна смертність і кожен із 5 серцево-судинних компонентів комбінованої первинної кінцевої точки, а також розвиток ЦД 2-го типу у пацієнтів із ПТГ та ПГН.

У дослідженні ORIGIN більшість учасників мали ранні форми ЦД 2-го типу, тривалість ЦД 2-го типу не перевищувала 5 років, 11 % учасників мали ПТГ або ПГН. Слід зазначити високий кардіоваскулярний ризик у залучених до ORIGIN пацієнтів (табл. 1).

Звертає на себе увагу той факт, що в більшості пацієнтів перебіг ЦД 2-го типу був компенсованим, показник HbA1c знаходився в межах 6,4 %.

Призначувана доза інсуліну гларгін була стабільною протягом усього дослідження і перебувала в межах від 0,31 до 0,41 ОД/кг. Уже через рік у групі інсуліну гларгін вдалося досягти цільового рівня глікемії натще < 5,3 ммоль/л зі збереженням постійного глікемічного контролю протягом усього 7-річ-



Рисунок 1. Можливі сприятливі ефекти замісної терапії інсуліном в осіб із дисглікемією (за матеріалами Dandona P. et al. // Am. J. Cardiol. — 2007. — 99(Suppl.). — 15B-26.



Рисунок 2. ORIGIN — міжнародне дослідження
— Дослідженням керував незалежний керівний комітет
— 40 країн, > 12 500 пацієнтів, спостереження протягом 6,2 року
— Керівництво дослідженням здійснювали головні дослідники Хертцель Герштейн (Hertzel Gerstein) та Салім Юсуф (Salim Yusuf) з Університету Мак-Мастера (McMaster University) та діючого при ньому Науково-дослідного інституту здоров'я населення спільно з міжнародним керівним комітетом

Таблиця 1. Характеристики вихідного рівня — серцево-судинний (СС) профіль

	Інсулін гларгін (N = 6264)	Стандарт (N = 6273)
Дані про пацієнтів		
Середній вік (роки)	63,6 (7,8)	63,6 (7,8)
Жінки (%)	2082 (33,2)	2304 (36,7)
Попередні СС-події (%)*	3712 (59,3)	3666 (58,4)
Гіпертензія (%)	4974 (79,5)	4989 (79,5)
Паління в теперішній час (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
Будь-яка альбумінурія (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
Інші фактори СС-ризик		
Середній систолічний АТ (мм рт.ст.)	146 (22)	146 (22)
Середній діастолічний АТ (мм рт.ст.)	84 (12)	84 (12)
Середній індекс маси тіла (кг/м ²)	29,8 (5,2)	29,9 (5,3)
Середній рівень холестерину ЛПНЩ (мг/дл)	112 (40)	112 (40)
Середній рівень креатиніну (мг/дл)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)
Інші СС-препарати		
Статин (%)	3373 (53,9)	3367 (53,7)
ІАПФ або БРА (%)	4330 (69,2)	4351 (69,4)
Бета-блокатор (%)	3273 (52,3)	3325 (53,0)
Інші препарати (%)	2567 (41,0)	2577 (41,1)
Антитромбоцитарні агенти (%)	4296 (68,6)	4370 (69,7)

Примітки: характеристики вихідного рівня схожі в обох групах і включають популяцію з високим СС-ризиком; * — ІМ, інсульт або реваскуляризація.

ного періоду. У пацієнтів із ПТГ або ПГН, тобто без маніфестного ЦД 2-го типу, призначення інсуліну гларгін забезпечувало стабільне підтримання нормоглікемії протягом усього періоду дослідження.

На підставі проведеного аналізу отримані дані, які свідчать про те, що частота першої первинної комбінованої кінцевої точки — комбінації нефатального ІМ, нефатального інсульту або кардіоваскулярної смертності — була однаковою в обох групах (рис. 3). Ці дані свідчать про відсутність підвищення або зниження частоти серцево-судинних подій на тлі терапії інсуліном гларгін порівняно зі стандартною терапією. Більше того, цільовий рівень глікемії натще показав нейтральний ефект на серцево-судинні події, а також на смертність. Наведені результати актуальні та важливі, особливо з огляду

на настороженість лікарів при лікуванні хворих із серцево-судинною патологією й високим ризиком розвитку гіпоглікемій. Таким чином, дослідження ORIGIN продемонструвало безпечність інсуліну гларгін із точки зору ризику розвитку гострих серцево-судинних подій у хворих із дисглікемією та ЦД 2-го типу.

Особливу увагу серед вторинних кінцевих точок у дослідженні ORIGIN привертає вплив ранньої інсулінотерапії за допомогою інсуліну гларгін на спонтанну еволюцію відносної інсулінової недостатності в пацієнтів із предіабетом.

Сучасний стиль життя (надмірне споживання багатої енергією їжі та зменшена фізична активність) збільшує частоту ЦД 2-го типу, що є головною причиною захворюваності та смертності, знижуючи

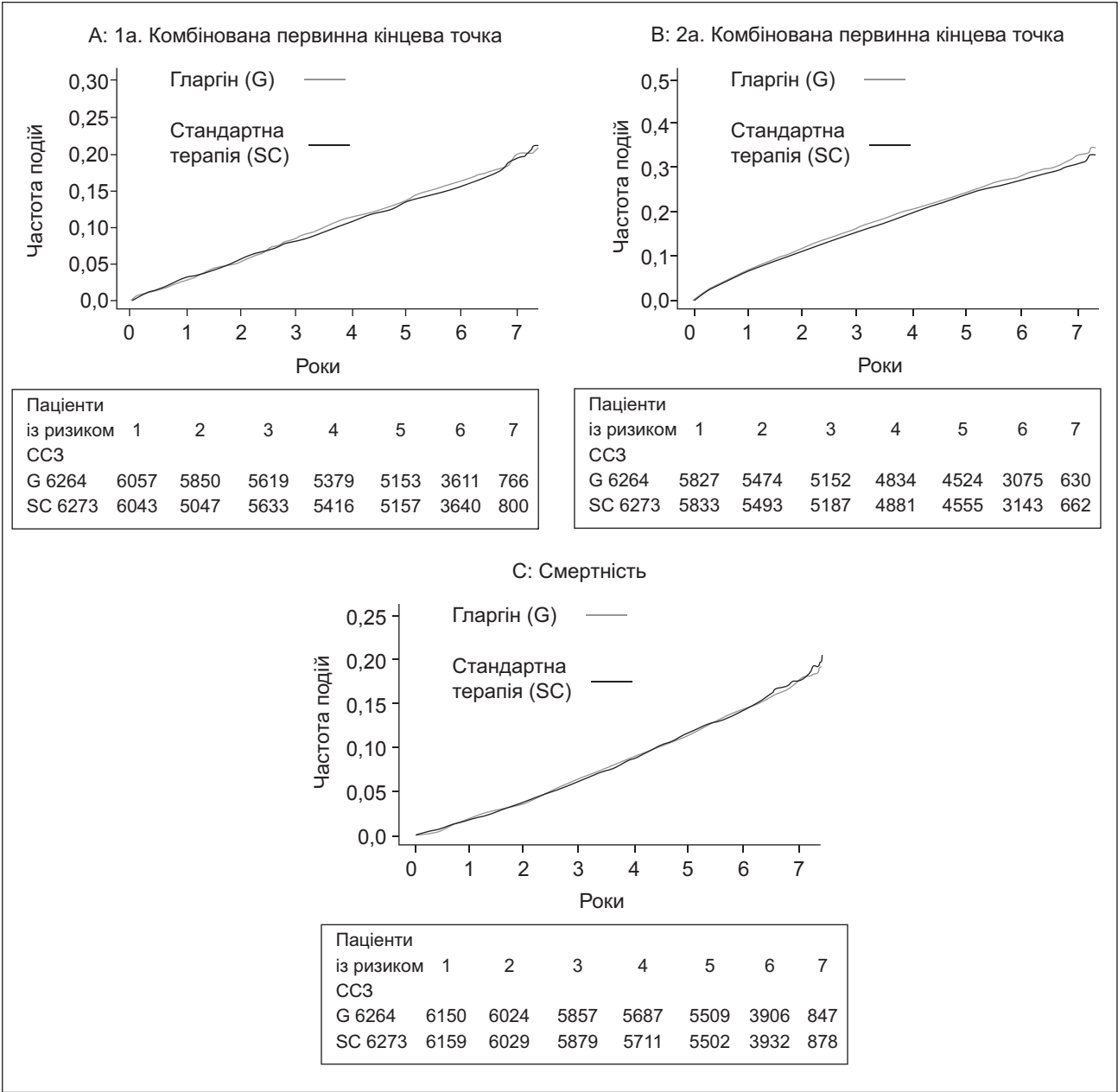


Рисунок 3. Первинні кінцеві точки та смертність

якість життя та зменшуючи сподівання уражених хворобою осіб.

Ожиріння пов'язане з інсулінорезистентністю та ЦД 2-го типу (Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M., 2006). За нормальних панкреатичних острівців ожиріння та інсулінорезистентність зазвичай індукують адаптивну реакцію β -клітин на метаболічне навантаження збільшенням маси β -клітин через збільшення їх проліферації, неогенезу, гіпертрофію (Steil G.M. et al., 2001; Jetton T.H. et al., 2005), як і підвищення функції β -клітин (Chen C. et al., 1994; Liu Y.Q., Jetton T.L., Leathy J.L., 2002). Однак недостатність адаптації до збільшеного метаболічного навантаження призводить до прогресуючого зниження функції β -клітин та їх смерті. Як наслідок, особи з нормальною толерантністю демонструють порушення адаптивної реакції β -клітин до клінічної маніфестації ЦД 2-го типу (Batter A.E. et al., 2003; Prentkim, Nolan C.J., 2006).

Таким чином, ЦД 2-го типу є результатом неадекватної адаптації функціонуючої маси панкреатичних β -клітин до наявної інсулінорезистентності. У свою чергу, гіперглікемія сама по собі справляє вторинні пошкоджуючі ефекти на β -клітини. Детермінуючим фактором, що визначає патогенез ЦД 2-го типу та його клінічну маніфестацію, є набута неадекватна маса панкреатичних β -клітин, що не в змозі більше компенсувати резистентність до інсуліну та/або потребу в секретії інсуліну (Kahn S.E., 2001; Dickson L.M., Rhodes C.J., 2004).

Накопичені дотепер докази вказують на те, що втрата β -клітин за наявності ЦД 2-го типу є результатом сплетіння стресорних відповідей на глюकोліпотоксичність, оксидативний стрес ендоплазматичного ретикулу (Paitout V., Robertson R.P., 2002; Butler A.E. et al., 2003; Robertson A.J., 2004; Snop M. et al., 2005; 2008; Prentki M., Nolan C.J., 2006; Eizirik D.L., Cardozo A.K., Snop M., 2008; Naataja L. et al., 2008; Scheuner D., Kaufman R.J., 2008). Молекулярні механізми, що обумовлюють дисфункцію панкреатичних β -клітин та їх смерть при ЦД 2-го типу, залишаються предметом подальшого визначення (Buck S.H. et al., 2012). Разом із тим доведено, що апоптоз панкреатичних β -клітин являє собою основну форму їх загибелі та зменшення маси, спричиняючи в такий спосіб спонтанну еволюцію ЦД 2-го типу від відносної до абсолютної інсулінової недостатності.

Так, за даними 124 автопсій панкреатичної тканини, отриманої від осіб із ЦД 2-го типу та без нього, осіб із ПГН, була визначена підвищена в 10 разів частота апоптозу β -клітин у худих осіб та втричі — в ожирілих осіб, хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з контрольною групою без діабету. Це обґрунтовує доцільність стратегій, спрямованих на зменшення/усунення збільшеного апоптозу β -клітин із метою запобігання маніфестації ЦД 2-го типу та гальмування спонтанної еволюції інсулінової залежності від відносної до абсолютної, тобто на відновлення маси β -клітин після маніфестації захворювання

(Butler A.E. et al., 2003; Dickson L.M., Rhodes C.J., 2004). Захисні властивості ранньої інсулінотерапії щодо апоптотичної загибелі β -клітин у вищезначеного діабетичного загалу ґрунтуються перш за все на оптимізації метаболічного контролю, що призводить до зниження глюको- та ліпотоксичності, а саме індукторів апоптозу — гіперглікемії та підвищених рівнів вільних жирних кислот (Federici M. et al., 2001), як і спричиненої гіперглікемією продукції β -клітинами інтерлейкіну-1 β , що являє собою ключовий медіатор зниженої функції та деструкції β -клітин (Maedler K. et al., 2002). Так, *in vivo* інтерлейкін-1 β -продукуючі β -клітини були верифіковані в панкреатичних зрізах хворих на ЦД 2-го типу, а в контрольних осіб без діабету відзначалася їх відсутність. Більше того, *in vivo* високі концентрації глюкози (4-добова інкубація) збільшували експресію та секретію інтерлейкіну-1 β β -клітинами в осіб без ЦД, які були асоційовані з апоптозом β -клітин. У дослідженні використані органи для трансплантації, які були видалені у трупів зі збереженням серцебиття. Викликана глюкозою продукція β -клітинами інтерлейкіну-1 β бере участь у реалізації глюкотоксичності щодо панкреатичних острівців шляхом активації нуклеарного фактора κ B, підвищення Fas-регуляції, фрагментації ДНК та порушення функції β -клітин (автоімунний генез зменшення маси β -клітин за наявності ЦД 2-го типу).

Оскільки діабет може розглядатися як битва між проапоптотичними факторами та факторами «виживання» (Meier J.J. et al., 2005), то зсув балансу в напрямку виживання β -клітин та їх росту являє собою потенційний засіб відвертання або гальмування розвитку хвороби та поліпшення її клінічних наслідків (Johnson J., Alejandro E.U., 2008). Інсулін відіграє важливу роль в антиапоптозі та проліферації, тобто в головних процесах, що контролюють масу панкреатичних β -клітин у дорослому стані (Kulkarni R.N. et al., 1999; Withers D.J. et al., 1999; Otami K. et al., 2003; Gunton J.E. et al., 2005; Johnson J.D. et al., 2006; Ueki K. et al., 2006; Okada T. et al., 2007; Beith J., Alejandro E.U., Johnson J.D., 2008).

Особливо слід наголосити на притаманних інсуліну прямих антиапоптотичних властивостях, подібних факторам росту, що реалізуються через активацію сигнального каскаду протеїнкіназ «виживання» (Sack M.N. et al., 2003; Burks D.J., White M.F., Dickson P.M., Rhodes C.J., 2004; Haasenooy D.J., Yellow D.M. et al., 2009).

Інсулін і інсуліноподібний фактор росту-1 регулюють широке коло метаболічних та пов'язаних із ростом ефектів у тканинах органів-мішеней шляхом стимуляції транспорту глюкози та синтезу глікогену; гальмування печінкового глюконеогенезу; стимуляції ліпогенезу та антиліполізу в адипоцитах; генної транскрипції та транслокації; реплікації клітин та антиапоптозу (Chang L.M., 1994; Myer M.G. Jr, White M.F., 1996; Yenush L., White M.F., 1997; Burks D.J., White M.F., 2001).

Слід також зазначити **доцільність ранньої інсулінотерапії у хворих на ЦД 2-го типу як засобу, що створює «спокій» для β-клітин** (Robertson R.P., 1989; Grill V., Bjorklund A., 2001) і в такий спосіб усуває феномен десенсибілізації. Відомо, що тривала надлишкова стимуляція β-клітин спричиняє їх нечутливість (десенсибілізацію) до фізіологічних стимулів глюкози, аргініну (попередня інфузія діазоксиду, що блокує секрецію інсуліну, запобігає цьому ефекту). У культурі панкреатичних островців людини надлишкова стимуляція β-клітин високою концентрацією глюкози призводила до підвищення вмісту Ca^{2+} в цитоплазмі, що усувалось після нормалізації рівнів глюкози. Постійне надходження Ca^{2+} в клітини активує Ca^{2+} -залежні внутрішньоклітинні протеази, що призводить до активації апоптозу (Ca^{2+} -токсичність). *In vivo* у хворих на ЦД 2-го типу короточасна терапія діазоксидом, що блокує індуковану глюкозою секрецію інсуліну, поліпшувала секрецію інсуліну в подальшому і цей ефект міг бути незалежним від рівня глюкози крові (Greenwood M. et al., 1976; 1998).

Наявні клінічні докази того, що введення екзогенного інсуліну хворим на ЦД 2-го типу (рання інсулінотерапія) гальмує спонтанну еволюцію захворювання (Li Y. et al., 2004; Weng J. et al., 2008; Hu Y. et al., 2011), сформували думку про можливість зменшення в такий спосіб частоти ЦД у людей із високим ризиком цього захворювання. Ця гіпотеза була перевірена в дослідженні ORIGIN (The ORIGIN Trial Investigators // American Heart Journal, 2008; 155: 26.e1-26.e13; N. Engl. J. Med, 2012). Учасники дослідження, які були залучені до терапії інсуліном гларгін, отримували його у вигляді вечірньої ін'єкції на додаток до використовуваних режимів глікемічного контролю. Учасники, у яких не діагностувався ЦД на час передостаннього візиту, зменшували дозу інсуліну до 10 одиниць на добу та припиняли прийом метформіну до останнього візиту. Учасники, у яких не було верифіковано діагноз ЦД і які не використовували цукрознижучі препарати під час останнього візиту, були залучені до перорального тесту толе-

рантності до 75 г глюкози протягом 3–4 тижнів. Цей тест було повторено через 10–12 тижнів (другий тест толерантності до глюкози), протягом яких пацієнти не отримували антидіабетичних засобів, якщо за результатами першого тесту не було встановлено діагноз ЦД.

Серед 1456 учасників без ЦД на момент рандомізації до ORIGIN (737 були залучені до введення інсуліну гларгін та 719 — до стандартної терапії) у групі, яка отримувала гларгін, було визначено на 28 % менший ризик розвитку ЦД порівняно з групою стандартної терапії, а саме 25 % vs. 31 % із діабетом за даними першого перорального тесту толерантності до глюкози, який було проведено у 64 та 65 % пацієнтів відповідно; відношення шансів (ВШ) становило 0,72 (95% довірчий інтервал (ДІ) — від 0,58 до 0,91; $p = 0,006$) (рис. 4).

Коли пацієнти без ЦД за даними першого тесту були піддані другому тесту з медіаною за часом його проведення 100 днів (міжквартильне коливання — від 95 до 112 днів) після зупинення введення інсуліну, то була визначена поява нових випадків ЦД в обох групах, а саме у 30 та 35 % осіб був верифікований діабет за результатами перорального тесту толерантності до глюкози, проведеного у 44 та 47 % підходящих учасників відповідно; відношення шансів становило 0,80 (95% довірчий інтервал — від 0,64 до 1,00; $p = 0,05$). Крім того, коли випадки ЦД, які не могли б бути підтверджені за раніше визначеними критеріями верифікації (а саме сумнівний діабет) були додані до тих, які відповідали критеріям верифікації після обох тестів толерантності до глюкози, то частота ЦД зменшилася на 31 % (а саме 33 % vs. 43 %; відношення шансів — 0,69; 95% довірчий інтервал — від 0,56 до 0,86; $p = 0,001$). Темп реверсії (повернення) як до відсутності погіршеної глюкози натще, так і до відсутності погіршеної толерантності до глюкози не різнився між групами.

Слід наголосити, що зменшення частоти ЦД при застосуванні інсуліну гларгін, а саме гальмування переходу доклінічної дисглікемії (ПГН, порушений тест толерантності) у маніфестну, доведено в ORIGIN на

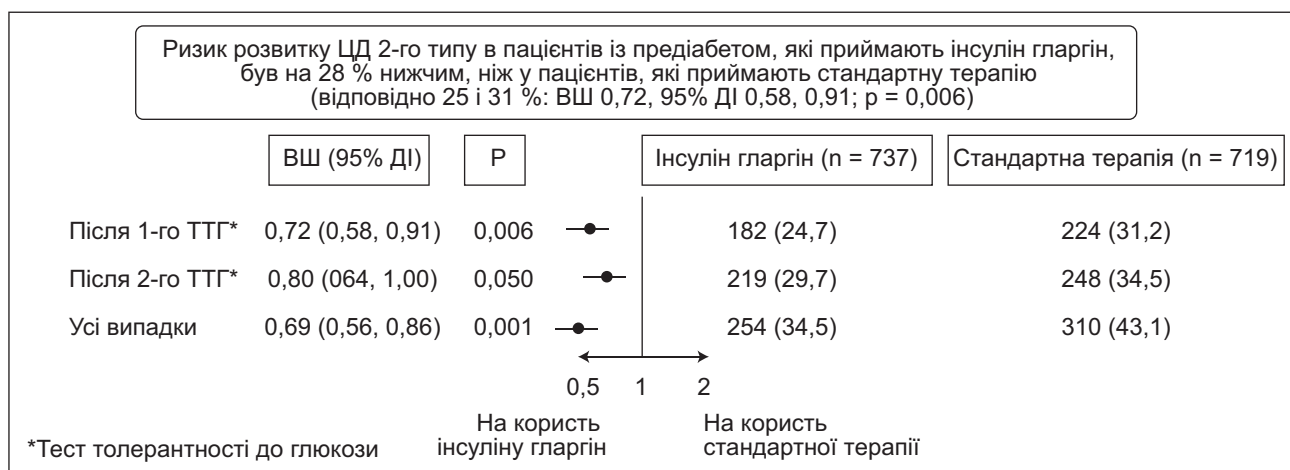


Рисунок 4. Вторинні кінцеві точки: розвиток діабету в пацієнтів із предіабетом

тлі дуже помірного збільшення ваги, що є відомим фактором ризику ЦД. З огляду на те, що в обох групах у вихідному стані визначена помірна дисглікемія (для груп гларгіну та стандартної терапії медіана HbA1c становила 6,4 та 6,4 % відповідно, а міжквартильні коливання — 5,8–7,2 та 5,8–7,2 %), а досягнута значуща різниця в глікемічному контролі на користь інсуліну гларгін була помірною (для груп гларгіну та стандартної терапії медіана HbA1c становила 6,2 % та 6,5 % відповідно, а міжквартильні коливання — 5,8–6,8 та 6,0–7,1 % за темпом 7-річного спостереження), то сприятливий ефект інсуліну гларгін на панкреатичні β -клітини з великою вірогідністю може бути екстрапольований на його пряму дію за межами глікемічного контролю.

Важливо підкреслити, що близькі до нормально-го рівні глюкози плазми натще та рівні HbA1c могли бути досягнутими та підтримувалися протягом більш ніж 6 років однократною ін'єкцією на добу базального інсуліну з пероральними антидіабетичними ліками або без них за умов застосування пацієнтами високого ризику самоконтролю для титрування дози інсуліну гларгін. Зокрема, протягом першого року лікування рівні глюкози плазми досягли цільового рівня 5,3 ммоль/л та підтримувалися на цьому рівні протягом усього періоду дослідження.

Зменшення частоти маніфестації ЦД у групі пацієнтів, які отримували інсулін гларгін, на думку дослідників ORIGIN, малоімовірно могло бути пов'язане з маскуванням гіперглікемії залишковою дією ін'єктованого інсуліну гларгін, оскільки середня тривалість його дії становить приблизно одну добу (Lepore M. et al., 2000). Також малоімовірно, що зменшення частоти спонтанної еволюції ЦД було пов'язано з метформіном, оскільки метформін використовувався менш часто в групі інсуліну гларгін порівняно з групою на стандартній терапії. З великою вірогідністю можна говорити про те, що сповільнення трансформації дисглікемії у ЦД було пов'язане з безпосередніми властивостями саме інсуліну гларгін.

Привертає увагу також те, що на тлі збільшеного ризику гіпоглікемій у пацієнтів, які отримували інсулін гларгін, абсолютне збільшення їх ризику було низьким: приблизно 0,7 більш тяжкого епізоду та 11 підозрюваних або підтверджених епізодів на 100 пацієнто-років. Це значно нижче, ніж в дослідженні UKPDS, у якому темп тяжких гіпоглікемій в інсуліновій групі становив 1,8 % на рік vs. 0,7 % на рік у групі контролю (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1999). Слід наголосити, що низький темп гіпоглікемій в ORIGIN, як і визначена відсутність епізодів гіпоглікемій у 43 % пацієнтів, які отримували інсулін гларгін протягом 6,2 року (медіана), можуть бути пов'язані із дослідженим загальним (слабкий ступінь дисглікемії), використанням інсуліну гларгін, якому притаманна довготривала дія та прогнозований ефект на рівні глюкози плазми натще, а також з одночасним використанням метформіну в 47 % учасників. Разом із тим ризик гіпогліке-

мій був утричі меншим у пацієнтів на стандартному лікуванні, при цьому в останніх спостерігалось зменшення маси тіла на противагу її збільшенню в групі, яка отримувала інсулін гларгін (–0,5 кг vs. 1,6 кг відповідно). З огляду на наявний зв'язок між гіпоглікеміями і збільшенням ваги, з одного боку, та кардіоваскулярними подіями, з іншого, за результатами епідеміологічних досліджень, відсутність такого зв'язку в ORIGIN (нейтральний ефект) свідчить про відсутність причинних взаємовідносин між цими пошкоджуючими ефектами та кардіоваскулярними подіями або ж відшкодування будь-яких уражень перевагами. Отримані результати можуть бути також доказом відсутності атерогенної дії інсуліну гларгін за умов його довготривалого використання в осіб із високим атерогенним потенціалом (зокрема, на момент включення в дослідження 59,3 % осіб мали попередні кардіоваскулярні події) у дозах від медіанної 0,31 Од/кг маси тіла (міжквартильні коливання — від 0,19 до 0,46) в перший рік дослідження до медіанної 0,40 Од/кг маси тіла (міжквартильні коливання від 0,27 до 0,56) на шостий рік (тобто 28 Од/день в особи з масою тіла 70 кг).

Клінічне значення такого висновку підвищується у зв'язку з антропометричними параметрами дослідженого загалу у вихідному (базальному) стані, що свідчать про наявність первинної інсулінорезистентності індексами маси тіла та відношенням окружності талії до окружності стегон, як і вірогідністю компенсаторної гіперінсулінемії у залученого до інсулінотерапії контингенту: знижена толерантність до глюкози або ПГН натще (11,7 %), нові випадки діагностованого ЦД (5,8 %), попередньо верифікований ЦД (82,4 %) із невеликою тривалістю захворювання ($5,5 \pm 6,1$ року, $\pm$ СВ).

Дослідження ORIGIN дозволило отримати переконливі дані про безпечність тривалого застосування інсуліну гларгін щодо ризику канцерогенезу. У групах інсуліну гларгін та стандартної терапії були відсутні вірогідні відмінності в плані ризику розвитку як усіх видів злоякісних новоутворень, так і таких органоспецифічних видів злоякісних новоутворень, як рак легенів, молочної залози, шкіри, простати.

Так, при аналізі всього загалу, залученого в дослідження ORIGIN (6264 особи — стандартна терапія), була визначена відсутність значущих відмін між обома групами, обстеженими протягом 7-річного спостереження щодо частоти раку (відношення ризику було 1,00; 95% довірчий інтервал — від 0,88 до 1,13; $p = 0,97$), смерті від раку (відношення ризику становило 0,94; 95% довірчий інтервал — від 0,77 до 1,15; $p = 0,52$) або раку специфічної локалізації (табл. 2).

У цілому більш ніж 6-річний період дослідження ORIGIN дозволив зробити такі ключові висновки. Перш за все застосування інсуліну гларгін забезпечувало стійкий цільовий глікемічний контроль протягом усього періоду дослідження. Досягнення цільового рівня глікемії натще справляло нейтральний вплив на кардіоваскулярні результати. При за-

Таблиця 2. Відсутність підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень при застосуванні інсуліну гларгін

Орган-специфічні види злоякісних новоутворень		
	HR (95% ДІ)	P
Легені	1,21 (0,60, 1,71)	0,27
Товста кишка	1,09 (0,79, 1,51)	0,61
Молочні залози	1,01 (0,60, 1,71)	0,95
Простата	0,94 (0,70, 1,26)	0,70
Меланома	0,88 (0,44, 1,75)	0,71
Інші	0,95 (0,80, 1,14)	0,59
Шкіра	1,02 (0,78, 1,33)	0,88

Примітки: відсутність підвищеного ризику щодо всіх видів злоякісних новоутворень (HR 1,00; 95% ДІ 0,88, 1,13; P = 0,97); відсутність підвищеного ризику щодо смертності від усіх видів злоякісних новоутворень (HR 0,94; 95% ДІ 0,77, 1,15; P = 0,52).

Тронько М.Д. *, Полторак В.В. **, Соколова Л.К. *
*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев
**ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ ORIGIN
(ПРЕДПОСЫЛКИ, РЕЗУЛЬТАТЫ)

Резюме. ORIGIN — это самое продолжительное и наиболее масштабное исследование применения препарата Лантус® у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, болеющих сахарным диабетом (СД) 2-го типа на ранних стадиях, а также предиабетом, при котором в настоящее время инсулинотерапия не показана.

Исследование ORIGIN было инициировано для изучения эффективности терапии инсулином гларгин по сравнению со стандартной терапией относительно влияния на сердечно-сосудистые события.

Главные выводы исследования ORIGIN за более чем 6-летний период:

- Достижение целевого уровня гликемии не приводит к снижению сердечно-сосудистых рисков.
- Лантус® не вызывает риск развития злокачественных новообразований.
- Раннее назначение препарата Лантус® один раз в день приводит к устойчивому целевому гликемическому контролю.
- У большинства пациентов (58 %), принимавших Лантус®, не возникали симптоматические гипогликемии; частота тяжелых гипогликемий была очень низкой (0,01 эпизода на 1 пациенто-год и 0,003 — для стандартной терапии); частота случаев общих гипогликемий составляла 0,1 эпизода на 1 пациенто-год в группе инсулина гларгин и 0,027 — для стандартной терапии).
- Лантус® предотвращал прогрессирование предиабета в СД 2-го типа (СД развился у 25 % лиц с предиабетом, принимавших инсулин гларгин, vs. 31 % на стандартной терапии, т.е. риск развития СД был на 28 % ниже).

безпеченні нормоглікемічного контролю в більшості пацієнтів (58 %) групи інсуліну гларгін не виникало симптоматичних гіпоглікемій, а частота тяжких гіпоглікемій була дуже низькою.

Один із важливих висновків для клінічної діабетології: інсулін гларгін (Лантус®) у використовуваних дозах не підвищує ризик розвитку злоякісних новоутворень. Застосування інсуліну гларгін уповільнює трансформацію предіабету в маніфестний ЦД 2-го типу на 28 %.

Таким чином, ми можемо стверджувати, що Лантус® — це найбільш вивчений базальний інсулін із більш ніж 10-річним досвідом наукових досліджень та реальної клінічної практики. Лантус® показав нейтральний ефект щодо серцево-судинних результатів та ризику розвитку злоякісних новоутворень, підтвердив кращий глікемічний контроль, показав дуже низький рівень тяжких гіпоглікемій і більш повільне прогресування дисглікемії в пацієнтів із серцево-судинними ризиками.

Отримано 20.01.13 □
UA.GLA.13.02.01.

Tronko M.D.*, Poltorak V.V.**, Sokolova L.K.*
*State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Children's Endocrine Pathology, Kyiv, Ukraine
**State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danyilevsky», Kharkiv, Ukraine

ORIGIN TRIAL
(BACKGROUND, RESULTS)

Summary. ORIGIN — the longest and most extensive study on Lantus® use in patients with cardiovascular risk with diabetes mellitus (DM) type 2 in the early stages, as well as prediabetes, in which insulin therapy is not indicated now.

ORIGIN trial was initiated to investigate the efficacy of therapy with insulin glargine compared with standard therapy in terms of effects on cardiovascular events.

The main findings of ORIGIN trial for over 6-year period:

- Achievement of target glycemic level doesn't reduce cardiovascular risks.
- Lantus® does not cause the risk of cancer.
- Early administration of Lantus® once daily leads to a stable target glycemic control.
- In most of patients (58 %) treated with Lantus® the cases of symptomatic hypoglycemia didn't occur; incidence of severe hypoglycemia was very low (0.01 episodes per 1 patient-year and 0.003 for standard therapy), the incidence of general hypoglycemia was 0.1 episode per 1 patient-year in the insulin glargine group and 0.027 for standard therapy.
- Lantus® prevents the progression of prediabetes to diabetes mellitus type 2 (DM occurred in 25 % of those with prediabetes who received insulin glargine, vs. 31 % in the standard therapy, i.e., the risk for DM development was 28 % lower).