

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

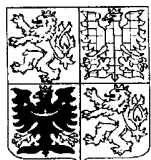
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2892-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.02.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/038224**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/21996**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/36755**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/64

A 61 K 31/425

(71) Přihlašovatel:

WARNER LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Whitcomb Randall W., Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Synergistická kombinace sulfonylmočovina-glitazon pro léčbu diabetes mellitus

(57) Anotace:

Kombinace sulfonylmočovinného antidiabetického činidla a glutazonového antidiabetického činidla je užitečná pro léčbu diabetes mellitus a zlepšení glykemické kontroly.

CZ 2892-99 A3

Synergistická kombinace sulfonylmočovina-glitazon pro léčbu diabetes mellitus

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká kombinací antidiabetických sloučenin sulfonylmočoviny s glitazonovými sloučeninami a způsobů pro léčbu diabetes mellitus za použití takových kombinací.

Dosavadní stav techniky

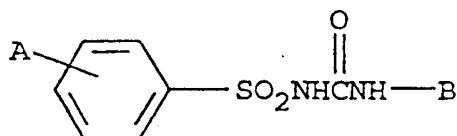
Diabetes mellitus je metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií, insulinovou resistencí a je často spojen s dalšími chorobami jako je obezita, hypertenze, hyperlipidemie, stejně jako s komplikacemi, jako jsou kardiovaskulární choroby, retinopatie, neuropatie a nefropatie. Onemocnění má progresivní charakter a zpočátku může být často kontrolováno pouze dietou, ale obvykle vyžaduje medikamentosní léčbu léky jako jsou preparáty sulfonylmočoviny a injekce exogenního inzulínu. Nová třída sloučenin známá jako glitazony je nyní v centru pozornosti pro svou schopnost léčit diabetes. Tyto sloučeniny působí prostřednictvím zvýšení sensitivity insulinových receptorů v těle, což snižuje nebo eliminuje potřebu exogenního inzulínu.

Nyní bylo zjištěno, že kombinovaná terapie sulfonylmočovinou a glitazonem vede k výraznému zlepšení kontroly glykemie. V souladu s tím jsou takové kombinace použitelné pro léčbu diabetes mellitus a jeho doprovodných komplikací.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje způsob pro léčbu diabetes mellitus, při kterém je subjektu, který potřebuje léčbu, podána kombinace antidiabetického sulfonylmočovinového prostředku a antidiabetického glitazonu.

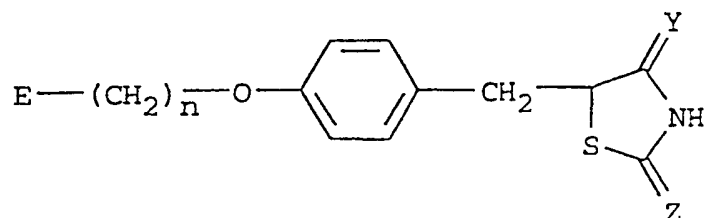
Sulfonylmočoviny jsou třídou sloučenin, které jsou ve velké míře používány pro léčbu diabetu. Takové sloučeniny jsou dobře známé a jsou popsány například v U.S. patentech č. 3454635, 3669966, 2968158, 3501495, 3708486, 3668215, 3654357 a 3097242. Většina sulfonylmočovinových sloučenin s antidiabetickou aktivitou je definována vzorcem



kde A je vodík, halogen nebo organický radikál jako je alkyl, alkanoyl, aryl, heteroaryl a cykloalkyl a B je alkyl, cykloalkyl a heterocyklická skupina jako je hexahydrogenazepin. Výhodnými používanými sulfonylmočovinovými sloučeninami jsou ty, kde A je chlor, alkyl jako například methyl, nebo alkyl substituovaný arylkarbonylovou nebo arylkarboxamidovou skupinou, například 3-chlor-5-methoxybenzoylethyl nebo 5-methyl-2-pyrazinylkarbonylaminoethyl.

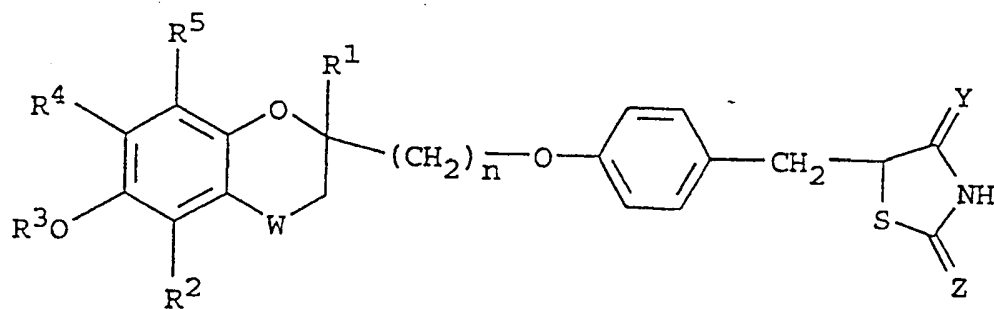
Zejména výhodnými sulfonylmočovinovými sloučeninami pro použití v kombinacích podle předkládaného vynálezu jsou glyburid, gliquidon, glipizid, tolbutamid, tolazamid, glisowepid, chlorpropamid, glibornurid, gliclazid, glimepirid, fenbutamid a tolcyklamid.

Podle předkládaného vynálezu jsou výše uvedené sloučeniny sulfonylmočoviny použity v kombinaci s glitazonem pro léčbu diabetes mellitus a pro zlepšení kontroly glykemie. Glitazony jsou třídou antidiabetických činidel, které jsou charakterizovány jako thiazolidindiony nebo příbuzné analogy. Jsou popsány v Current Pharmaceutical Design, 1996, 2: 85 - 101. Typické glitazony mají vzorec:



kde n je 1, 2 nebo 3; Y a Z jsou nezávisle O nebo NH; a E je cyklický nebo bicyklický aromatický nebo nearomatický kruh, volitelně obsahující heteroatom vybraný z kyslíku nebo dusíku.

Výhodné glitazony mají vzorec



kde:

R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík nebo C_1 - C_5 alkyl;

R^3 je vodík, C_1 - C_6 alifatická acylová skupina, alicyklická acylová skupina, aromatická acylová skupina, heterocyklická acylová skupina, aralifatická acylová skupina, (C_1 - C_6 alkoxy)karbonylová skupina nebo aralkyloxykarbonylová skupina;

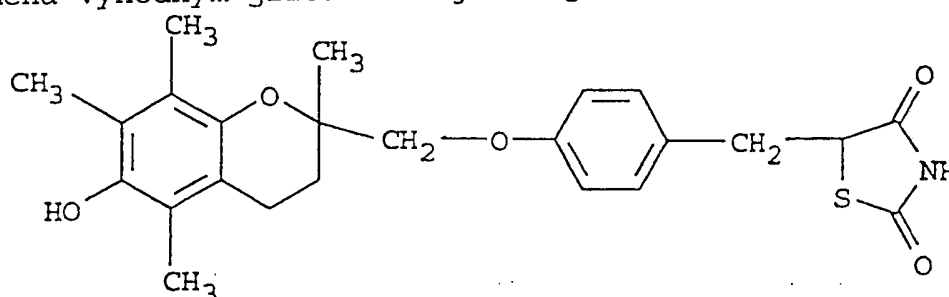
R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_1 - C_5 alkyl, C_1 - C_5 alkoxy, nebo jsou R^4 a R^5 dohromady C_1 - C_4 alkylendioxy skupina;

W je $-CH_2-$, $-CO$ nebo $CHOR^6$, kde R^6 jakýkoliv z atomů nebo skupin definovaných pro R^3 a může stejný nebo odlišný od R^3 ;

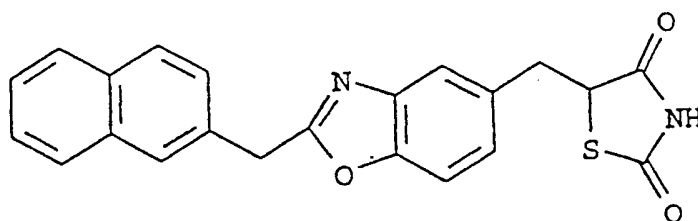
n, Y a Z jsou stejné, jak je definováno výše;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

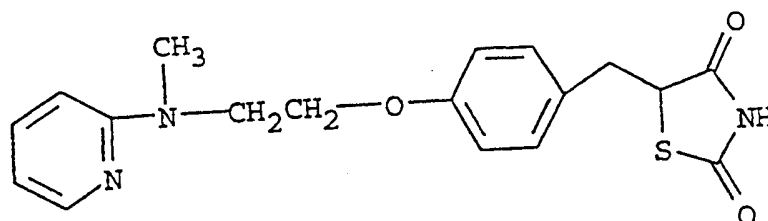
Zejména výhodným glitazonem je troglitazon mající vzorec:



Další glitazony, které mohou být použity v předkládaném vynálezu, jsou popsány v U.S. patentech č. 5457109 a 5478852, které jsou zde uvedeny jako odkaz. Mezi další výhodné glitazony patří ciglitazon, pioglitazon, englitazon, TA 174, který má vzorec:



a BRL 49653 (rosiglitazon), který má vzorec:



Další výhodné glitazony zahrnují:

5-(4-[2-[1-(4-2'-pyridylfenyl)ethylidenaminoxy]ethoxy]-benzyl)thiazolidin-2,4-dion;

5-(4-[5-methoxy-3-methylimidazo[5,4-b]-pyridin-2-yl-methoxy]benzyl)thiazolidin-2,4-dion, nebo jeho hydrochlorid;

5-[4-(6-methoxy-1-methylimidazol-2-yl-methoxy)benzyl]-thiazolidin-2,4-dion;

5-[4-(1-methylbenzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl]-thiazolidin-2,4-dion; a

5-[4-(5-hydroxy-1,4,6,7-tetramethylbenzimidazol-2-ylmethoxy)-benzyl]thiazolidin-2,4-dion.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 ukazuje plán klinické studie použité pro hodnocení způsobu podle předkládaného vynálezu a typickou medikaci podávanou jednotlivým skupinám ve studii.

Obr. 2 ukazuje změnu sérové koncentrace glukosy na lačno (FSG) v mg/dl v týdnu 52 pro každou léčenou skupinu a ukazuje výrazné snížení FSG dosažené kombinovanou terapií podle předkládaného vynálezu při hodnocení v testu inzulinové tolerance (ITT).

Obr. 3 ukazuje procentuální změnu v hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) v každé léčené skupině v týdnu 52 a ukazuje výrazné snížení HbA_{1c} způsobené kombinovanou terapií.

Obr. 4 ukazuje průměrné hladiny FSG a HbA_{1c} pro každou léčenou skupinu v různých časových intervalech během 52-týdeního léčebného období a ukazuje, že většina zlepšení v kontrole glykemie (FSG) byla dosažena čtyřtýdenní kombinovanou terapií.

Obr. 5 ukazuje procentuální distribuci pacientů v každé léčené skupině s hladinami HbA_{1c} menšími nebo rovnými 8% v 52 týdnu vzhledem k základní hodnotě a ukazuje synergistické zvýšení kontroly, které je dosaženo kombinovanou terapií.

V předkládaném vynálezu je sulfonylmočovina použita v kombinaci s glitazonem pro léčbu diabetes mellitus a pro zlepšení kontroly glykemie u pacientů vyžadujících léčbu. Sloučeniny mohou být použity jednotlivě nebo mohou být kombinovány v jednom prostředku, například v tabletě, kapsli, sirupu, roztoku, stejně jako v prostředku s kontrolovaným uvolňováním. Ve výhodném provedení jsou sulfonylmočovina a glitazon formulovány samostatně a jsou podány stejným způsobem jako při normálním klinickém použití.

Dávka každého činidla se bude lišit podle závažnosti onemocnění, frekvence podání, konkrétních použitých činidel a kombinací a podle jiných faktorů, které jsou v lékařské praxi běžně brány v úvahu. Sulfonylmočovina bude obvykle podána v denní dávce od přibližně 0,25 mg do přibližně 500 mg, typicky od přibližně 3 mg do přibližně 250 mg. Typická dávka pro glyburid, například, bude přibližně 10 až přibližně 20 mg na den. Glitazony budou obvykle podány v dávkách od 5 mg do 2500 mg na den, lépe od přibližně 50 mg do přibližně 1500 mg na den. Výhodným glitazonem je troglitazon, který bude použit v dávkách od přibližně 100 mg do přibližně 1000 mg na den.

Vynález obsahuje prostředky obsahující sulfonylmočovinu a glitazon a způsob pro léčbu diabetes mellitus a pro kontrolu glykemie, při kterém je pacientovi, který potřebuje terapii, podáno účinné množství sulfonylmočoviny a účinné množství glitazonu. Pokud jsou sulfonylmočovina a glitazon formulovány

společně, pak bude prostředek obsahovat přibližně jeden až přibližně 1000 dílů hmotnosti sulfonylmočoviny a přibližně 1000 až přibližně jeden díl hmotnosti glitazonu. Například, typický prostředek obsahující glyburid a troglitazon bude obsahovat přibližně 12 mg glyburidu a přibližně 500 mg troglitazonu. Taková kombinace bude podána dospělému pacientovi pro dosažení synergistické kontroly glykemie asi jednou za den.

Prostředky mohou obsahovat běžné přísady a nosiče jako je škrob, sacharosa, talek, želatina, methylcelulosa a stearan hořečnatý. Prostředky budou obvykle vyrobeny pro orální podání, například jako tablety nebo kapsle, ale mohou být také vyrobeny ve formě vodných suspenzí nebo roztoků, čípků, forem se zpomaleným uvolňováním, například forem využívajících osmotickou pumpu, kožních náplastí a podobně.

Způsob pro léčbu diabetes mellitus za použití kombinace sulfonylmočoviny a glitazonu byl hodnocen v dlouhodobé kontrolované klinické studii. Studie určovala účinnost a bezpečnost troglitazonu samotného a v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny glyburidem pro léčbu non-insulin dependentního diabetes mellitus (NIDDM). Tato studie se zaměřila na tu část NIDDM populace, u které onemocnění progredovalo do bodu, ve kterém maximální dávky derivátů sulfonylmočoviny nestačily pro adekvátní kontrolu glykemie. Tito pacienti jsou ve stadiu, kdy maximálně stimulovaná sekrece inzulinu slinivkou břišní neodpovídá zvyšujícím se požadavkům. Protože nestimulovaná (za absence sulfonylmočoviny) insulinová sekreční kapacita beta-buněk je v této populaci velmi nízká, bude zvrácení insulinové resistance samotné částečným přínosem. Proto umožní udržení hladiny sekrece inzulinu stimulované sulfonylmočovinou spolu s přidáním troglitazonu pro zlepšení sensitivity na inzulin dosažení takové kontroly glykemie, jaké není možno

dosáhnout jednou z těchto medikací samostatně.

Primárním cílem studie je hodnocení účinnosti troglitazonu samotného nebo v kombinaci s mikronizovaným glyburidem u pacientů s NIDDM pomocí srovnání změn v markerech glykemické a lipidové homeostasy v průběhu 1 roku léčby. Dlouhodobá bezpečnost byla také předmětem této studie a byla hodnocena podle nežádoucích účinků a klinických laboratorních dat.

Účinek terapie na postprandiální glukosovou toleranci (standardní 2-hodinový toleranční test) byl stanoven u podskupiny pacientů. Dále byla u podskupiny pacientů sledována velikost a funkce srdce (echokardiografickým vyšetřením).

Této studii se účastnilo třicet center v USA (tabulka 1), každé s odpovídajícím protokolem a formulářem pro sledování případů. Tato studie byla provedena podle Good Clinical Practices Guidelines. Studie byla schválena Institutional Review Board a před vstupem do studie byl získán informovaný souhlas pacientů.

Tabulka 1: Seznam výzkumníků

Centrum 991-55-	Stát	Počet pacientů	
		Randomizováno	Dokončilo
01	Louisiana	20	7
02	Indiana	27	16
03	Illinois	14	9
04 ^a	New York	30	18
05	Georgia	21	9
06 ^b	Texas	22	11
07 ^b	Louisiana	8	8
08	Massachusetts	12	5
09 ^b	Missouri	11	5
10	North Carolina	19	4
11	Wisconsin	23	13
12	Florida	29	20
13	Colorado	19	15
14 ^b	California	11	9
15	Ohio	14	11
16 ^b	Michigan	6	3
18 ^b	Nebraska	27	18
20	California	18	7
21	Texas	26	16
22	Massachusetts	13	2
23	California	10	7
24	Colorado	15	11
25	Colorado	32	13
26	Nebraska	35	22
27	Wyoming	11	8
28	California	23	16
29 ^b	Michigan	15	9
30	Alabama	9	5
31	Missouri	25	15
32	Michigan	7	6
Celkem		552	318

^a Na těchto pracovištích prováděn toleranční test.

^b Na těchto pracovištích prováděn toleranční test a echokardiografie.

Testování všech vzorků krve a moči na účinnost a bezpečnost bylo provedeno v Corning Nichols Institute. Corning Hazelton (Madison, Wisconsin) dodal všechny výsledky testů na plasmatický

troglitazon.

Jednalo se o 12-měsíční, dvojité slepou, randomizovanou, multicentrickou studii s paralelními skupinami a aktivní kontrolou (Obr. 1).

Po počátečním vyšetření vstoupili pacienti splňující vstupní kritéria do 4-týdenní základní fáze (otevřené), ve které dostali 12 mg mikronizovaného glyburidu (6 mg BID). Na konci základní fáze byli pacienti vykazující stále koncentraci glukosy v séru na lačno >140 ,g/dl a <300 mg/dl randomizováni do 1 ze 7 paralelních ramen studie. Léčba se skládala z monoterapie troglitazonem, kombinované terapie troglitazon/glyburid, nebo monoterapie glyburidem (aktivní kontrola).

Troglitazon byl podáván ve formě 200 mg tablet (tabulka 2). Glyburid byl také podáván ve formě stejných tablet, aby se uchovala slepost studie.

Tabulka 2: Šarže/čísla prostředků pro medikaci ve studii

Medikace ve studii	Šarže	Prostředek
Troglitazon 200 mg tbl	CM 0120295	137070-13
Glynasa (Glyburid)	CM 1581194	137070-13
3 mg Prestab tbl	202JP	komerční ^a
3 mg tbl v kapsli	944JD	komerční ^a
	CM 0010195	137070-11
	CM 0560595	137070-11
	CM 0900694	137070-11
	CM 1491194	137070-11
Placebo		
tbl (vzhledu troglitazonu)	CM 0200295	137070-8P
	CM 0780594	137070-8P
cps (vzhledu glynasy)	CM 1030694	14964-2PAM2
	CM 1481194	14964-2PAM2

^a Použitý ve výrobě 3 mg cps

Výběr pacientů

Zařazovací kritéria

Pro studii byli vybráni muži a ženy starší 18 let s NIDDM (National Diabetes Data Group kritéria), s koncentrací C-peptidu na lačno $\geq 1,5$ ng/ml, FSG > 140 mg/dl a koncentrací hemoglobinu A_{1c} vyšším než je norma ($>5,9\%$). Pro hodnocení jako selhání sulfonylmočoviny bylo také vyžadováno, aby pacienti brali maximální dávky sulfonylmočoviny.

Vylučovací kritéria

Pacienti byli vyloučeni ze studie, pokud užívali inzulin (chronicky), nebo pokud prodělali ketoacidosu, měli symptomatickou diabetickou neuropatii nebo retinopatii nebo onemocnění ledvin. Pacienti byli také vyloučeni ze studie, pokud plánovaly těhotenství, pokud měli anginu pectoris, městnavé

srdeční selhání (třída III nebo IV), signifikantní hypertenzi, lékařský výkon na velkých cévách během 3 měsíců studie, významné zvýšení jaterních enzymů, anemii, aktivní nádor v posledních 5 letech nebo pokud dostávali jiné zkoušené léčivo během 1 měsíčního vyšetřování.

Zakázaná medikace

Žádná medikace není konkrétně zakázána pro současné užívání kromě betablokátorů, které blokují akutní adrenergní příznaky (časné varování) hypoglykemie. Především orální antidiabetická medikace byla přerušena po dokončení vyšetření a zahájení základní fáze.

Dávky veškeré současné medikace byly - pokud to bylo z lékařského hlediska vhodné - nezměněny při zařazení pacientů do studie. Zejména sledovány byly thiazidová diuretika, steroidy, orální kontraceptiva a blokátory vápníkového kanálu, o kterých je známo, že působí proti účinku sulfonylmočovinných derivátů.

Použití inzulínu bylo zakázáno s výjimkou akutní péče po dobu nepřesahující 3 následující dny.

Odstoupení pacientů ze studie

Pacienti mohli dobrovolně odstoupit ze studie v jakoukoliv dobu nebo mohli být vyloučeni výzkumníkem z důvodů jakýchkoli závažných nežádoucích účinků nebo zhoršení zdravotního stavu, špatné spolupráce, těhotenství nebo dlouhodobé symptomatické hyperglykemie nebo přetrvávajícího zhoršení nebo selhání kontroly glykemie, jak bylo sledováno dle FSG. Pacienti, kteří vyžadovali akutní podávání inzulínu po dobu delší než 3 následující dny, byli vyloučeni ze studie.

Hodnocení

Účinnost

Primární parametry účinnosti zahrnovaly hodnoty související s homeostásou glukosy: FSG a HbA_{1c} . Změny těchto parametrů v týdnu 52 proti základním hodnotám ve srovnání s aktivní kontrolou (glyburid) byly primárním měřením účinnosti. Pro pacienty, kteří ukončili studii dříve, bylo poslední pozorování (LOCF) provedeno nejblíže k týdnu 52. Pokles v těchto parametrech znamená zlepšení kontroly glykemie.

Sekundární parametry účinnosti zahrnují markery glykemické homeostasy (insulin a C-peptid) a markery lipidového metabolismu (celkový cholesterol, celkové triglyceridy, HDL, VLDL, LDL (měřený), volné mastné kyseliny, Lp(a), Apo A1 a Apo B).

Primárně byly provedeny následující srovnání:

- * Srovnání skupiny troglitazon/glyburid se skupinou monoterapie glyburidem.
- * Srovnání každé skupiny monoterapie troglitazonem se skupinou monoterapie glyburidem.

Sekundárně byly provedeny následující srovnání:

- * Srovnání každé skupiny monoterapie troglitazonem se skupinou kombinace troglitazon/glyburid.
- * Vzájemné srovnání skupin monoterapie troglitazonem.
- * Vzájemné srovnání skupin kombinací troglitazon/glyburid.

2-hodinový toleranční test po příjmu potravy pro hodnocení postprandiální koncentrace glukosy a vzestupu inzulinu v odpovědi na předem určené množství potravy (snídani) byl proveden u podskupiny pacientů v základní fázi, v týdnu 24 a na

konci léčby. Byla hodnocena změna od základní hodnoty v oblasti pod křivkou koncentrace glukosy-čas (AUC(0-2 hod)) ve srovnání s touto hodnotou pro glyburid. Dalšími parametry byly celkový inzulin a C-peptid. Analýzy parametrů tolerance po příjmu potravy byly založeny na pozorování na konci terapie; pozorování z týdnu 24 nebyla zahrnuta.

Farmakokinetika

Plasmatické koncentrace troglitazonu byly stanoveny v týdnu 12. Vzorky krve (7 ml) byly odebrány do heparinizovaných skleněných zkumavek. Po centrifugování byly vzorky plasmy přeneseny do plastových zkumavek a uskladněny při -20 °C do testování.

Vzorky plasmy byly testovány v Corning Hazleton, Inc., PO Box 7545, Madison, WI, 53707, za použití ověřené techniky kapalinové chromatografie s elektrochemickou detekcí. Minimální množství troglitazonu bylo 5 ng/ml. Koncentrace nižší než tato hodnota jsou zde uvedeny jako nulová koncentrace. Analytici neznali kód randomizace studie během analýzy vzorků.

Průměr a procentuální relativní standardní odchylky (%RSD) koncentrací troglitazonu byly pro každou skupinu vypočítány za použití SAS 6.08.

Hodnocení kvality života (QOL)

QOL byla hodnocena dotazníkem navrženým pro hodnocení zdravotního stavu, jak je subjektivně hodnocen pacientem, těsně před léčbou a týdnech 12, 24 a 52. Dotazník se skládal z SF-36 Health Survey a Diabetes-Related Symptoms částí.

Bezpečnost

Kompletní fyzikální vyšetření a EKG byly provedeny během vstupního vyšetřování a na konci studie. Klinické laboratorní parametry a vitální funkce včetně krevního tlaku byly sledovány během studie z důvodů hodnocení bezpečnosti. Nežádoucí účinky byly zaznamenávány během klinických vyšetření a výzkumníci hodnotili jejich intenzitu a vztah ke studovaným lékům. Redukce denní dávky mikronizovaného glyburidu mohla být provedena v případech dokumentované hypoglykemie.

U podskupiny pacientů byl hodnocen vliv léčby troglitazonem na velikost a funkci srdce měřením indexu velikosti levé komory (LVMI), srdečního indexu (CI), indexu stah-objem (SVI) a periferní resistance (R) v základní fázi a po 6 a 12 měsících léčby. Analýzy funkce srdce jsou založeny na datech získaných na konci studie; data z měsíce 6 nebyla zahrnuta.

Všichni pacienti randomizovaní do léčby byli zahrnuti ve všech hodnoceních bezpečnosti.

Klinická vyšetření a laboratorní vyšetření

Protokol vyšetření a postupů je uveden v tabulce 3. Pacienti byly poučeni, aby nejedli přes noc před vyšetřením s odběrem vzorků.

Tabulka 3: Čas a vyšetření (strana 1/2)

Fáze	Vyšetření	Základní fáze		
Délka (týden)	1	4		
Týden	-5	-4	-2	-1
Anamnesa	x			
Fyzikální vyšetření		x		
12-svorkové EKG		x		
Dieta/hodnocení		x	x	
Hmotnost, puls, krevní tlak	x	x	x	
Dotaz na souběžnou medikaci a AE	x	x	x	x
Hodnocení příznaků diabetu	x	x	x	
Laboratorní panel	x	x	x	
(parametry bezpečnosti) ^a		x	x	x
Laboratorní panel	x	x	x	x
(ukazatele glykemie) ^c				
Laboratorní panel		x		x
(ukazatele lipidů 1) ^a				
Laboratorní panel				x
(ukazatele lipidů 2) ^e				
Přerušení předchozí antidiabetické léčby		x		
Vydání studovaných léků		x	x	
Potvrzení spolupráce pacienta			x	
Kvalita života - dotazník			x	

^a Parametry bezpečnosti jsou uvedeny v příloze X.

^b Též vzorek pro analýzu koncentrace léku.

^c Ukazatele glykemie zahrnují FSG, HbA_{1c}, insulin, C-peptid.

^a Ukazatele lipidů 1 zahrnují celkový cholesterol, triglyceridy, volné mastné kyseliny, LDL (měřený), HDL a VLDL (Beta Quant).

^e Ukazatele lipidů 2 zahrnují Apo A1, Apo B a Lp(a).

Tabulka 3: Čas a vyšetření (strana 2/2)

Fáze	Aktivní terapie													
Délka (týden)	52 týdnů													
Týden	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Anamnesa														
Fyzikální vyšetření														x
12-svorkové EKG														x
Dieta/hodnocení														
Hmotnost, puls, krevní tlak	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dotaz na souběžnou medikaci a dotaz na AE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hodnocení příznaků diabetu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laboratorní panel (parametry bezpečnosti) ^a	x	x	x	x ^b	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laboratorní panel (ukazatele glykemie) ^c	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laboratorní panel (ukazatele lipidů 1) ^d	x	x	x	x			x				x			x
Laboratorní panel (ukazatele lipidů 2) ^e	x					x	x						x	x
Přerušeni předchozí antidiabetické léčby														
Vydání studovaných léků	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Potvrzení spolupráce pacienta	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kvalita života - dotazník	x			x			x							x

^a Parametry bezpečnosti jsou uvedeny v příloze X.

^b Též vzorek pro analýzu koncentrace léku.

^c Ukazatele glykemie zahrnují FSG, HbA_{1c}, insulin, C-peptid.

^d Ukazatele lipidů 1 zahrnují celkový cholesterol, triglyceridy, volné mastné kyseliny, LDL (měřený), HDL a VLDL (Beta Quant).

^e Ukazatele lipidů 2 zahrnují Apo A1, Apo B a Lp(a).

Hodnotitelnost dat

Analýzy účinnosti byly provedeny na dvou populacích pacientů, pacientech s plánovanou léčbou a pacientech, kteří dokončili studii. Populace pacientů s plánovanou léčbou obsahovala všechny pacienty randomizované do léčby, u kterých bylo provedeno základní měření a alespoň jedno měření po randomizaci. Pacienti vyřazení ze studie před týdnem 52 byly zahrnuti do analýzy za použití LOCF postupu; poslední měření při léčbě bylo použito místo měření v týdnu 52. Vzorek pacientů s plánovanou léčbou byl primárním vzorkem pro hodnocení účinnosti. Pacienti, kteří dokončili studii byly pacienti ve vzorku pacientů s plánovanou léčbou, kteří dokončili týden 52.

Analýzy bezpečnosti byla provedena na všech pacientech randomizovaných do léčby.

Statistické metody

Analýzy účinnosti

Analýza změny základních hodnot a hodnot v týdnu 52 byla provedena za použití analýzy kovariance (ANCOVA). Primární model zahrnuje účinky léčby a centrum a základní hodnoty jako kovarianci. V doplňkových modelech jsou také stanoveny interakce léčba-základní stav a léčba-centrum.

* Pro primární srovnání glyburid versus každá kombinace byly na základě primárního modelu provedeny sestupnými testy pro lineární trend v odpovědi na dávku.

* Pro zbývající primární párová srovnání glyburidu versus každá monoterapie byly provedeny t-testy za použití MSE z analýzy

kovariance (s Bonferroni-Holmovou úpravou). Pro všechna srovnání s glyburidem jsou uvedeny intervaly 95% spolehlivosti získané za použití Dunettova testu.

Všechny testy jsou dvoustranné a jsou provedeny při $\alpha = 0,05$. Úroveň signifikance pro primární srovnání léčby je upravena pro vícenásobnost. Úroveň signifikance není upravena pro sekundární srovnání léčby.

Primární parametry účinnosti

Souhrné statistické výsledky pro základní hodnotu, sledování (post-randomizační) a změnu od základního hodnot pro HbA^{1c} a FSG byly vypočítány pro skupiny a kontrolní vyšetření. Pro každého pacienta byla základní hodnota pro daný parametr definována jako hodnota zjištěná v týdnu 0.

Byl zkoumán vliv proměnných jako je věk, pohlaví, rasa, index tělesné hmotnosti a trvání diabetu na základní hodnoty.

Sekundární parametry účinnosti

Lipidové parametry na lačno, C-peptid, inzulin a krevní tlak

Souhrné statistické výsledky pro základní hodnotu, sledování (post-randomizační) a změnu od základního hodnot pro sekundární parametry účinnosti byly vypočítány pro skupinu a kontrolní vyšetření. Pro každého pacienta byla základní hodnota pro inzulin, C-peptid, krevní tlak, celkový cholesterol, triglyceridy, LDL, HDL, VLDL a volné mastné kyseliny definována jako hodnota zjištěná v týdnu 0. Pro redukci variability byly základní hodnoty pro Apo A, Apo B a Lp(a) definovány jako průměr příslušných měření v týdnech -1 a 1. Obdobně, hodnoty v konci

léčby pro ApoA, Apo B a Lp(a) byly definovány jako průměr příslušných měření v týdnech 48 a 52. Průměry z týdnů 20 a 24 nebyly pro tyto speciální lipidové parametry brány v úvahu.

Pacienti reagující na léčbu dle stanovení hemoglobinu A_{1c} a glukosy

Pacienti, u kterých došlo k alespoň 1% absolutnímu snížení hemoglobinu A_{1c} vzhledem ke základní hodnotě jsou definováni jako pacienti reagující na léčbu. Distribuce frekvence (počet a procento) pacientů odpovídajících na léčbu byly stanoveny pro skupinu a kontrolní vyšetření. Pro sadu primárních srovnání léčby týkající se glyburidu versus kombinované terapie bylo provedeno sestupné srovnání pacientů odpovídajících na léčbu v každé léčené skupině versus skupině s glyburidem, za použití Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testu pro lineární trend s centrem jako vrstvou. Primární srovnání glyburid versus monoterapie troglitazonem bylo provedeno za použití CMH testu pro obecnou asociaci s Bonferroni-Holmovou úpravou pro 3 srovnání. CMH test pro obecnou asociaci byl také použit pro provedení sekundárních srovnání jako doplňkových analýz.

Podobná analýza byla provedena na pacientech odpovídajících na léčbu dle koncentrací glukosy, kteří jsou definováni jako pacienti mající snížení koncentrace glukosy na lačno alespoň o 30 mg/dl vzhledem k základní hodnotě.

Tolerance na příjem potravy

Souhrnné statistické výsledky pro hladiny glukosy, inzulinu a C-peptidu určené každých 30 minut v průběhu 2 hodin byly stanoveny pro základní hodnotu a v měsících 6 a 12. Byly analyzovány následující hodnoty odpovědí: plocha pod křivkou

(AUC) změn v 0 až 2 hodině oproti základním hodnotám, změna
í výše uvedených parametrů oproti základním hodnotám ve 2 hodině
a t_{max} pro inzulin v základní hodnotě a v měsíci 12.

Změna oproti základním hodnotám pro každou proměnnou byla
srovnávána mezi léčenými skupinami za použití analýzy
kovariance. Analýzy zahrnují všechny pacienty, u kterých jsou
dostupná data základních hodnot a hodnot v měsíci 12. Primární
model zahrnoval efekty způsobené léčbou, centrem a základní
hodnotou jako kovariančním koeficientem. 95% interval
spolehlivosti pro léčebné rozdíly zjištěné podle primárního
modelu byl stanoven pro každé párové srovnání léčených skupin.

Analýza bezpečnosti

Byly shrnuty anamnesa, fyzikální vyšetření, vitální funkce,
biochemické parametry, elektrokardiogramy a nežádoucí účinky.

Souhrnná statistická data byla stanovena pro velikost srdce a
pro funkční parametry (LVMI a CI). Pro každý parametr byl určen
95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi každou léčenou
skupinou a skupinou s glyburidem v průměrné změně vůči základní
hodnotě. Analýza v měsíci 12 byla provedena za použití pacientů
dokončivších studii.

Ačkoliv monoterapie troglitazonem nezpůsobovala u dosud
studovaných pacientů hypoglykémii, může kombinovaná terapie nebo
monoterapie glyburidem potenciálně vést k hypoglykémii.
Hypoglykémie, definovaná jako FSG < 50 mg/dl (potvrzená
laboratorní hodnota) byla zaznamenávána jako nežádoucí účinek.

Demografické charakteristiky pacientů, léčba a dispozice

Charakteristiky celkového vzorku pacientů

Charakteristiky všech pacientů randomizovaných do léčby jsou shrnuty v tabulce; celkem bylo 40% pacientů ženského pohlaví a 26% bylo ≥ 65 let (průměrný věk 58 let). Pacienti byly rovnoměrně rozděleni do studovaných skupin podle pohlaví a rasy. Průměrný věk, trvání diabetu a index tělesné hmotnosti (BMI) byly také podobné mezi skupinami. Průměrný BMI 32 mg/kg² naznačuje, že obecně byli pacienti obézní. Celkově bylo průměrné trvání diabetu delší než 8 let; průměrná FSG byla 224 mg/dl a průměrný HbA^{1c} byl 9,6%, což naznačuje, že u těchto pacientů byla v základním stavu špatná kontrola glykemie.

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 1/6)

	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg n = 78	400 mg n = 81	600 mg n = 78
Pohlaví, n (%)			
Muži	40 (51,3)	43 (53,1)	48 (61,5)
Ženy	38 (48,7)	38 (46,9)	30 (38,5)
postmenopausální	29 (37,2)	31 (38,3)	22 (28,2)
Věk, roky			
Průměr (SD)	58,5 (10,4)	58,9 (10,6)	56,4 (10,2)
Median	60,5	61,0	58,5
Min, max	35,0, 75,0	32,0, 91,0	35,0, 76,0
< 65 let, n (%)	52 (66,7)	61 (75,3)	61 (78,2)
≥ 65 let, n (%)	26 (33,3)	20 (24,7)	17 (21,8)
Rasa			
Bílá/Kavkazská	63 (80,8)	64 (79,0)	59 (75,6)
Černoši	5 (6,4)	6 (7,4)	4 (5,1)
Hispanci	10 (12,8)	11 (13,6)	11 (14,1)
Asiati	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Původní američané	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)
Ostatní	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)
Trvání diabetu, roky			
Průměr (SD)	8,6 (5,7)	8,8 (7,8)	7,7 (5,5)
Medián	8,0	7,0	6,0
Min, max	<1, 27,0	<1, 40,0	1,0, 30,0
Index tělesné hmotnosti			
BMI, kg/m ²			
Průměr (SD)	32,7 (6,7)	34,0 (7,9)	32,3 (7,1)
Medián	30,5	33,0	30,5
Min, max	22,2, 53,8	20,6, 58,4	20,5, 54,5

SD = standardní odchylka

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 2/6)

	Kombinovaná terapie: troglitazon/glyburid		
	200 mg/12 mg n = 78	400 mg/12 mg n = 76	600 mg/12 mg n = 82
Pohlaví, n (%)			
Muži	54 (69,2)	50 (65,8)	49 (59,8)
Ženy	24 (30,8)	26 (34,2)	33 (40,2)
postmenopausální	19 (24,4)	17 (22,4)	22 (26,8)
Věk, roky			
Průměr (SD)	56,9 (10,4)	57,1 (10,2)	56,3 (11,6)
Median	56,0	57,5	56,5
Min, max	28,0, 80,0	30,0, 76,0	32,0, 87,0
< 65 let, n (%)	59 (75,6)	56 (73,7)	64 (78,0)
≥ 65 let, n (%)	19 (24,4)	20 (26,3)	18 (22,0)
Rasa			
Bílá/Kavkazská	54 (69,2)	62 (81,6)	61 (74,4)
Černoši	11 (14,1)	4 (5,3)	5 (6,1)
Hispanci	12 (15,4)	9 (11,8)	14 (17,1)
Asiati	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,2)
Původní američané	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ostatní	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Trvání diabetu, roky			
Průměr (SD)	8,7 (6,1)	8,7 (5,9)	7,7 (6,1)
Medián	7,0	7,0	5,5
Min, max	1,0, 30,0	<1, 31,0	1,0, 39,0
Index tělesné hmotnosti			
BMI, kg/m ²			
Průměr (SD)	31,3 (5,0)	31,2 (5,7)	31,5 (6,9)
Medián	30,2	29,8	30,1
Min, max	21,3, 47,5	21,2, 48,4	21,7, 58,9

SD = standardní odchylka

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 3/6)

	Monoterapie n = 79	Celkem n = 559
Pohlaví, n (%)		
Muži	49 (62,0)	333 (60,3)
Ženy	30 (38,0)	219 (39,7)
postmenopausální	27 (34,2)	167 (30,3)
Věk, roky		
Průměr (SD)	58,7 (10,8)	57,5 (10,6)
Median	59,0	58,0
Min, max	33,0, 87,0	28,0, 91,0
< 65 let, n (%)	56 (70,9)	409 (74,1)
≥ 65 let, n (%)	23 (29,1)	143 (25,9)
Rasa		
Bílá/Kavkazská	61 (77,2)	424 (76,8)
Černoši	5 (6,3)	40 (7,2)
Hispanci	12 (15,2)	79 (14,3)
Asiati	0 (0,0)	3 (0,5)
Původní američané	0 (0,0)	2 (0,4)
Ostatní	1 (1,3)	4 (0,7)
Trvání diabetu, roky		
Průměr (SD)	9,0 (8,4)	8,4 (6,6)
Medián	7,0	7,0
Min, max	1,0, 57,0	<1,0, 57,0
Index tělesné hmotnosti		
BMI, kg/m ²		
Průměr (SD)	31,9 (6,1)	32,1 (6,6)
Medián	31,1	30,5
Min, max	23,5, 54,4	20,5, 58,9

SD = standardní odchylka

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 4/6)

	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg n = 78	400 mg n = 81	600 mg n = 78
Poměr pas/boky, cm Průměr (SD) Median Min, max	1,0 (0,1) 0,9 0,8, 1,2	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,3	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,2
Hmotnost, lb Průměr (SD) Median Min, max	202 (41,2) 194 133, 292	218 (53,1) 214 121, 380	207 (45,8) 201 127, 312
FSG, mg/dl Průměr (SD) Median Min, max	226,3 (45,5) 228,5 124, 324	214,1 (50,1) 221,0 97, 321	229,8 (48,6) 219,0 115, 358
HbA _{1c} , % Průměr (SD) Median Min, max	9,5 (1,4) 9,5 6,4, 12,9	9,4 (1,4) 9,5 6,3, 13,4	9,7 (1,7) 9,8 5,7, 13,4
Celkový inzulin, μ IU,ml Průměr (SD) Median Min, max	32,3 (30,6) 26,2 8,1, 264	32,7 (18,2) 27,8 8,9, 110	30,3 (17,5) 22,3 9,4, 101
C-peptid, ng/ml Průměr (SD) Median Min, max	2,9 (1,1) 2,8 1,1, 9,0	3,1 (1,2) 2,9 1,1, 7,1	3,0 (1,2) 2,9 1,4, 8,4

SD = standardní odchylka

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 5/6)

	Kombinovaná terapie: troglitazon/glyburid		
	200 mg/12 mg n = 78	400 mg/12 mg n = 76	600 mg/12 mg n = 82
Poměr pas/boky, cm Průměr (SD) Median Min, max	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,1	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,1	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,1
Hmotnost, lb Průměr (SD) Median Min, max	204 (37,4) 206 105, 312	201 (43,1) 194 102, 324	198 (44,7) 191 115, 327
FSG, mg/dl Průměr (SD) Median Min, max	225,7 (51,0) 223,0 126, 443	230,9 (42,6) 234,0 146, 329	220,2 (51,0) 217,5 120, 338
HbA _{1c} , % Průměr (SD) Median Min, max	9,5 (1,3) 9,5 6,2, 12,4	9,7 (1,3) 9,8 6,2, 12,5	9,4 (1,5) 9,5 5,9, 13,0
Celkový inzulin, μ IU,ml Průměr (SD) Median Min, max	28,2 (13,3) 25,0 8,8, 72,0	24,8 (10,6) 23,9 5,8, 51,7	26,7 (13,9) 22,6 6,3, 80,7
C-peptid, ng/ml Průměr (SD) Median Min, max	2,8 (1,1) 2,6 0,9, 6,5	2,6 (0,9) 2,5 1,0, 6,8	2,9 (1,1) 2,8 1,2, 8,2

SD = standardní odchylka

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů v základním stavu -
všichni pacienti (strana 6/6)

	Monoterapie glyburidem n = 79	Celkem n = 552
Poměr pas/boky, cm Průměr (SD) Median Min, max	1,0 (0,1) 0,9 0,8, 1,5	1,0 (0,1) 1,0 0,8, 1,5
Hmotnost, lb Průměr (SD) Median Min, max	206 (49,1) 199 124, 389	205 (45,4) 199 102, 389
FSG, mg/dl Průměr (SD) Median Min, max	222,2 (41,2) 224,0 141, 319	224,0 (47,4) 225,0 97, 443
HbA _{1c} , % Průměr (SD) Median Min, max	9,6 (1,2) 9,7 6,6, 12,4	9,6 (1,4) 9,6 5,7, 12,4
Celkový inzulin, μ IU,ml Průměr (SD) Median Min, max	27,3 (14,2) 25,8 6,8, 72,0	28,9 (18,1) 25,1 5,8, 264
C-peptid, ng/ml Průměr (SD) Median Min, max	2,7 (0,9) 2,6 0,8, 4,4	2,8 (1,1) 2,7 0,8, 9,0

SD = standardní odchylka

Expozice

Studovaná medikace

Tabulka 5 shrnuje dávkování studované medikace pro pacienty.

28% až 46% pacientů dokončilo 52-týdení monoterapii troglitazonem; 71% až 85% pacientů dokončilo 52-týdenní kombinovanou terapii. Více než (nebo rovno) 92% pacientů spolupracovalo v průběhu studie (na základě hodnocení spolupráce výzkumníky).

Tabulka 5: Trvání podávání studované medikace
(počet (%) pacientů) (1/2)

Dokončeno nejméně ^a	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg n = 78	400 mg n = 81	600 mg n = 78
1 dávka	78 (100)	81 (100)	78 (100)
4 týdnů	78 (100)	81 (100)	78 (100)
8 týdnů	69 (88,5)	67 (82,7)	72 (92,3)
12 týdnů	52 (66,7)	61 (75,3)	66 (84,6)
24 týdnů	38 (48,7)	44 (54,3)	48 (61,5)
36 týdnů	25 (32,1)	39 (48,1)	38 (48,7)
52 týdnů	22 (28,2)	37 (45,7)	34 (43,6)
Celková doba podávání, týdny			
Průměr (SD)	26 (19)	31 (22)	33 (19)
Medián (min, max)	21 (1,57)	25 (1,60)	27 (1,59)

^a Týdny studie jsou definovány v příloze D.1.

Tabulka 5: Trvání podávání studované medikace
(počet pacientů) (2/2)

Dokončeno nejméně ^a	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Monoterapie glyburidem n = 79
	200mg/12mg n = 78	400mg/12mg n = 76	600mg/12mg n = 82	
1 dávka	78 (100)	76 (100)	82 (100)	79 (100)
4 týdnů	78 (100)	76 (100)	80 (100)	79 (100)
8 týdnů	77 (98,7)	74 (97,4)	80 (97,6)	78 (98,7)
12 týdnů	76 (97,4)	72 (94,7)	79 (96,3)	77 (97,5)
24 týdnů	72 (92,3)	63 (82,9)	76 (92,7)	67 (84,8)
36 týdnů	60 (76,9)	59 (77,6)	72 (87,8)	56 (70,9)
52 týdnů	55 (70,5)	55 (72,4)	70 (85,4)	45 (57,0)
Celková doba podávání, týdny				
Průměr (SD)	45 (13)	44 (16)	48 (12)	42 (15)
Medián (min, max)	52 (4, 60)	52 (1, 60)	52 (0, 56)	52 (3, 60)

^a Týdny studie jsou definovány v příloze D.1.

Současná medikace a předchozí antidiabetická medikace

Většina pacientů (95% - 99%) brala současně jeden nebo více léků. Nejčastější souběžnou medikací během studie byly kardiovaskulární léčiva, muskuloskeletální léčiva (analgetika) a anti-infekční léčiva. Neočekávalo se, že by tyto léky ovlivnily výsledky studie.

Všichni pacienti dostávaly antidiabetika před studií, jak to vyžaduje protokol. Většina dostávala deriváty sulfonfylmočoviny glyburid (68% - 77%) nebo glipizid (22% - 29%).

Uspořádání pacientů

380 pacientů (58%) dokončilo studii, jak bylo určeno výzkumníky (tabulka 6). Stupeň dokončení byl nejvyšší pro

pacienty léčené kombinovanou terapií (71% - 85%) a nejnižší pro pacienty léčené monoterapií troglitazonem (28% - 44%); pacienti léčení monoterapií glyburidem měly stupeň dokončení 58%.

Nejčastějším důvodem pro odstoupení ze studie byla nedostatečná účinnost, která byla nejvyšší (55%) pro pacienty léčené 200 mg troglitazonu a nejnižší (4%) pro pacienty léčené kombinací 600 mg troglitazonu/12 mg glyburidu. 25% pacientů léčených monoterapií glyburidem odstoupilo ze studie pro nedostatečnou účinnost. Odstoupení ze studie z důvodů nežádoucích účinků bylo podobné pro všechny léčené skupiny.

Tabulka 6: Uspořádání pacientů (počet (%) pacientů) (1/2)

	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Randomizováno pro léčbu	78	81	78
Odstoupení před koncem studie			
Nedostatečná účinnost	43 (55,1)	32 (39,5)	34 (43,6)
Nežádoucí účinky	6 (7,7)	7 (8,6)	6 (7,7)
Chybění spolupráce	3 (3,8)	2 (2,5)	3 (3,8)
Těhotenství	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Ostatní	4 (5,1)	3 (3,7)	1 (1,3)
Celkem	56 (71,8)	45 (55,6)	44 (56,4)
Studii dokončilo ^a	22 (28,2)	36 (44,4)	34 (43,6)

^a Podle odpovědi výzkumníků na koncový formulář

Tabulka 6: Uspořádání pacientů (počet (%) pacientů) (2/2)

	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Mono- terapie- glyburid	Celkem
	200mg/ 12 mg	400mg/ 12 mg	600mg/ 12 mg		
Randomizováno pro léčbu	78	76	82	79	552
Odstoupení před koncem studie	11 (11,4)	7 (9,2)	3 (3,7)	20 (25,3)	150 (27,2)
Nedostatečná účinnost	5 (6,4)	8 (10,5)	5 (6,1)	6 (7,6)	43 (7,8)
Nežádoucí účinky	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (2,4)	1 (1,3)	12 (2,2)
Chybění spolupráce	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Těhotenství	6 (7,7)	6 (7,9)	2 (2,4)	6 (7,6)	28 (5,1)
Ostatní	22 (28,2)	22 (28,9)	12 (14,6)	33 (41,8)	234 (42,4)
Celkem	56 (71,8)	54 (71,1)	70 (85,4)	46 (58,5)	318 (57,6)
Studii dokončilo ^a					

^a Podle odpovědi výzkumníků na koncový formulář

Pacienti zahrnutí do analýz účinnosti

Počet pacientů zahrnutých do primárních analýz účinnosti je shrnut v tabulce 7.

Tabulka 7: Pacienti zahrnutí do analýzy primární účinnosti^a v týdnu 52 (počet pacientů)

	Monoterapie troglitazonem			Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Mono-terapie: glyburid
	200mg	400mg	600mg	200mg/12mg	400mg/12mg	600mg/12mg	
Randomizováno	78	81	78	78	76	82	79
Počet pacientů v ITT analýze	78	78	76	78	76	80	79
Celkový počet pacientů v analýze pacientů, kteří dokončili studii	22	37	34	55	55	70	45

^a pro FSG

Výsledky

Účinnost

Primární parametry účinnosti: FSG a HbA_{1c}

ITT populační analýzy

Průměrné změny od základních hodnot v FSG a HbA_{1c} v týdnu 52 jsou uvedeny v tabulce 8. Pacienti léčení kombinovanou terapií 200 mg/12 mg až 600 mg/12 mg troglitazon/glyburid měly upravené průměrné změny vzhledem k základním hodnotám pro FSG -31,0, -38,0 a -56,4 mg/dl, v příslušném pořadí; tyto hodnoty představují průměrné změny vzhledem k glyburidu -53,7, -60,8 a -79,1 mg/dl, v příslušném pořadí (vždy $p < 0,0001$). U pacientů léčených 400 mg a 600 mg troglitazonu v monoterapii bylo prokázáno snížení FSG ve srovnání s glyburidem; nicméně, toto snížení nebylo signifikantní.

Podobné výsledky byly pozorovány pro HbA_{1c} . Pacienti léčení kombinovanou terapií 200 mg/12 mg až 600 mg/12 mg měly průměrnou změnu od základní hodnoty -0,70%, -0,91% a -1,75%, v příslušném pořadí; tyto hodnoty představují průměrné změny vzhledem k glyburidu v HbA_{1c} -1,60%, -1,81% a -2,65%, v příslušném pořadí (vždy $p < 0,0001$).

Pacienti léčení monoterapií troglitazonem měli zvýšení v HbA_{1c} vzhledem k základním hodnotám. Toto zvýšení bylo signifikantně odlišné od hodnot pro glyburid při 200 mg troglitazonu (1,92% vůči 0,90% pro glyburid). Toto může být přisouzeno zpracování dat od pacientů léčených 200 mg troglitazonu, kteří odstoupili ze studie z důvodů nedostatečné účinnosti; 55% pacientů v této skupině odstoupilo z důvodů nedostatečné účinnosti.

Snížení FSG vzhledem k základním hodnotám pro kombinovanou terapii 600 mg/12 mg bylo signifikantně vyšší než snížení pro kombinovanou terapii 200 mg/12 mg při srovnání s glyburidem ($p = 0,009$). Výsledky léčby pro primární parametry souhlasily mezo centry.

Průměrné změny od základních hodnot ve FSG a HbA_{1c} v týdnu 52 jsou uvedeny na obr. 3.

Tabulka 8: Změna primárních glykemických parametrů od základních hodnot v měsíci 12 pro ITT populaci: studie 991-055 (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Sérová glukosa na lačno, mg/dl			
n	78	78	76
Průměrná základní hodnota	226,3	212,9	230,2
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	42,4 (7,0)	20,6 (7,0)	11,1 (7,1)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	19,6 (9,7)	-2,2 (9,7)	-11,6 (9,7)
95% interval spolehlivosti	(-5,3,44,6)	(-27,1,22,8)	(-36,7,13,4)
Hemoglobin A _{1c} , %			
n	78	79	76
Průměrná základní hodnota	9,54	9,44	9,71
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	1,92 (0,20)	0,85 (0,20)	0,93 (0,20)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	1,02* (0,28)	-0,05 (0,28)	0,03 (0,28)
95% interval spolehlivosti ^b	(0,31,1,74)	(-0,76,0,66)	(-0,69,0,75)

^a ANCOVA s vlivy léčby a centra a základní hodnotou jako kovariančním koeficientem za použití sestupného testu lineárního trendu nebo Bonferroni-Holmovy úpravy.

^b 95% interval spolehlivosti určený Dunnettovým testem.

* $p \leq 0,001$

** $p \leq 0,0001$

Tabulka 8: Změna primárních glykemických parametrů od základních hodnot v měsíci 12 pro ITT populaci: studie 991-055 (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Mono- terapie glyburid
	200mg/12mg	400mg/12mg	600mg/12 mg	
<u>Sérová glukosa na lačno,mg/dl</u>				
n	78	76	80	79
Průměrná základní hodnota	225,7	230,9	220,8	222,2
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-31,0 (7,0)	-38,0 (7,1)	-56,4 (6,9)	22,7 (6,9)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	-53,7** (9,7)	-60,8** (9,7)	-79,1** (9,6)	
95% interval spolehlivosti	(-78,6,-28,9)	(-85,8,-35,7)	(-103,9,-54,4)	
<u>Hemoglobin A_{1c}, %</u>				
n	78	76	80	79
Průměrná základní hodnota	9,49	9,72	9,45	9,57
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-0,70 (0,20)	-0,91 (0,20)	-1,75 (0,20)	0,90(0,20)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem(SE) ^a	-1,60** (0,28)	-1,81** (0,28)	-2,65** (0,28)	--
95% interval spolehlivosti	(-2,31,-0,88)	(-2,53,-1,10)	(-3,36, -1,94)	

^a ANCOVA s vlivy léčby a centra a základní hodnotou jako kovariančního koeficientu za použití sestupného testu lineárního trendu nebo Bonferroni-Holmovy úpravy.

^b 95% interval spolehlivosti určený Dunnettovým testem.

* $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,0001$

Obr. 4 znázorňuje průměrné hodnoty FSG a HbA_{1c} v závislosti na času pro ITT populaci. Hlavní zlepšení glykemické kontroly (FSG) bylo pozorováno čtvrtý týden terapie.

Analýza pacientů dokončivších studii

Výsledky analýzy pacientů dokončivších studii byly podobné výsledkům získaným pro ITT populaci pro pacienty léčené kombinovanou terapií (tabulka 9); pacienti (kteří dokončili studii) léčení všemi dávkami kombinované terapie měli signifikantní redukci ($p < 0,0001$) FSG a HbA_{1c} ve srovnání se skupinou léčenou glyburidem. Nicméně, HbA_{1c} byl signifikantně snížen ($P \leq 0,05$) ve srovnání s monoterapií glyburidem pro pacienty léčené 400 mg 600 mg troglitazonu v monoterapii; toto zjištění platí pouze pro 44% pacientů, kteří dokončili 1-letou studii.

Tabulka 9: Primární parametry v týdnu 52: Pacienti, kteří dokončili studii (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Sérová glukosa na lačno, mg/dl			
n	22	37	34
Průměrná základní hodnota (SD)	217,5 (44,6)	196,8 (42,4)	212,4 (48,9)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	13,4 (12,0)	-20,5 (9,4)	-11,7 (9,8)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	0,3 (14,6)	-33,6* (12,3)	-24,8 (12,6)
95% interval spolehlivosti	(-37,6, 38,2)	(-65,5, -1,8)	(-57,5, 7,8)
Hemoglobin A _{1c} , %			
n	21	37	34
Průměrná základní hodnota (SD)	9,53 (1,57)	9,07 (1,61)	9,35 (1,77)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	0,55 (0,38)	-0,25 (0,29)	-0,26 (0,30)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	-0,23 (0,46)	-1,03* (0,38)	-1,04* (0,39)
95% interval spolehlivosti ^b	(-1,43 až 0,97)	(-2,02 až -0,04)	(-2,06 až -0,02)

^a ANCOVA (s vlivy léčby a centra a základní hodnotou jako kovariančním koeficientem)

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,0001$

Tabulka 9: Primární parametry v týdnu 52: Pacienti, kteří dokončili studii (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Mono- terapie glyburid
	200mg/12mg	400mg/12mg	600mg/12 mg	
<u>Sérová glukosa na lačno,mg/dl</u>				
n	55	55	70	45
Průměrná základní hodnota (SD)	221,7 (55,7)	224,6 (43,0)	218,5 (51,1)	214,7 (34,5)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-34,1 (7,6)	-46,0 (7,7)	-58,1 (6,8)	13,1 (8,6)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	-57,2** (11,2)	-59,1** (11,1)	-71,2** (10,6)	
95% interval spolehlivosti	(-76,3, -18,1)	(-87,8, -30,4)	(-98,7, -43,7)	
<u>Hemoglobin A_{1c}, %</u>				
n	55	55	70	45
Průměrná základní hodnota	9,33 (1,35)	9,60 (1,32)	9,35 (1,53)	9,49 (1,33)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-0,85 (0,24)	-1,10 (0,24)	-1,96 (0,21)	0,78 (0,27)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem (SE) ^a	-1,63** (0,35)	-1,88** (0,34)	-2,74** (0,33)	--
95% interval spolehlivosti	(-2,54, -0,73)	(-2,77, -0,99)	(-3,60, -1,88)	

^a ANCOVA (s vlivy léčby a centra a základní hodnotou jako kovariančním koeficientem)

* $p \leq 0,001$,

** $p \leq 0,0001$

Sekundární parametry účinnosti: ITT populace

Celkový inzulin a C-peptid

Obecně vykazovali pacienti léčení monoterapií troglitazonem a kombinovanou terapií v týdnu 52 signifikantní ($p \leq 0,05$) snížení celkového inzulinu ve srovnání s pacienty léčenými glyburidem (tabulka 10).

Signifikantní ($p \leq 0,05$) snížení) v C-peptidu bylo pozorováno pouze pro monoterapii troglitazonem (200 a 600 mg troglitazonu). není jasné, zda toto pozorované snížení je způsobeno odstraněním stimulačního účinku pro inzulin, který je spojen s terapií deriváty sulfonfylmočoviny, nebo zda je způsobeno účinkem léku (zvýšení sensitivity na inzulin). Nicméně, snížení celkového inzulinu při kombinované terapii je pravděpodobně způsobeno vlastním účinkem léku (protože stimulační účinek sulfonfylmočoviny na inzulin není odstraněn) a ukazuje na zlepšení sensitivity na inzulin).

Mezi pacienty, kteří dokončili studii, měli pacienti léčení 400 mg a 600 mg troglitazonu snížení celkového inzulinu, které bylo signifikantně odlišné od snížení při léčbě glyburidem ($p < 0,05$). Nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly v C-peptidu mezi glyburidem a jakoukoliv dávkou monoterapie nebo kombinované terapie.

Tabulka 10: Celkový inzulin a C-peptid v týdnu 52: ITT (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg n = 78	400 mg n = 78	600 mg n = 76
Celkový inzulin, μ IU/ml			
Průměrná základní hodnota (SD)	32,3 (30,6)	33,0 (18,4)	30,5 (17,7)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-8,41 (1,39)	-5,90 (1,4)	-11,53 (1,42)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem	-6,96	-4,44*	-10,07*
95% interval spolehlivosti	(-11,96, 1,96)	(-9,45, 0,59)	(-15,09, -5,06)
C-peptid, ng/ml			
Průměrná základní hodnota (SD)	2,9 (1,1)	3,1 (1,2)	3,0 (1,2)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-0,96 (0,07)	-0,78 (0,07)	-1,01 (0,08)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem	-0,29*	-0,11	-0,34*
95% interval spolehlivosti	(-1,56, -0,02)	(-0,38, 0,16)	(-0,61, -0,07)

* $p \leq 0,05$

Tabulka 10: Celkový inzulin a C-peptid v týdnu 52: ITT (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Mono- terapie glyburid n = 79
	200mg/12mg n = 78	400mg/12mg n = 76	600mg/12 mg n = 80	
Celkový inzulin, ng/ml				
Průměrná základní hodnota (SD)	28,2 (13,3)	24,9 (10,6)	26,4 (13,9)	27,3 (14,2)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-3,84 (1,39)	-5,88 (1,42)	-6,08 (1,38)	-1,45 (1,39)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem	-2,39	-4,46*	-4,63*	--
95% interval spolehlivosti	(-7,37, 2,59)	(-9,45, 0,58)	(-9,58, 0,32)	
C peptid, ng/ml				
Průměrná základní hodnota (SD)	2,8 (1,1)	2,60 (0,9)	2,9 (1,1)	2,7 (0,9)
Upravená průměrná změna od základní hodnoty (SE)	-0,75 (0,07)	-0,76 (0,08)	-0,76 (0,07)	-0,67 (0,07)
Upravený průměrný rozdíl od monoterapie glyburidem	-0,08	-0,09	-0,09	--
95% interval spolehlivosti	(-0,35, 0,18)	(-0,35, 0,18)	(-0,36, 0,17)	

* p ≤ 0,05

Pacienti reagující na terapii podle HbA_{1c} a glukosy

Tabulka 11 ukazuje počet pacientů, kteří měly ≥ 30 mg/dl redukci FSG nebo $\geq 1\%$ redukci HbA_{1c} (pacienti reagující na terapii) v týdnu 52. Pacienti léčení všemi dávkami kombinované terapie měly signifikantně vyšší ($p \leq 0,001$) počet odpovědí podle HbA_{1c} a FSG ve srovnání s léčbou glyburidem. 66% a 64% pacientů léčených kombinovanou terapií 600 mg/12 mg splňovalo kritéria odpovědi podle FSG a HbA_{1c}, v příslušném pořadí.

Tabulka 11: Pacienti odpovídající na léčbu v týdnu 52: ITT (1/2)

	Monoterapie troglitazonem (mg)		
Pacienti odpovídající na léčbu, jak jsou definováni:	200 n=78	400 n=78	600 n=76
$\geq 1\%$ redukcí FSG ^a Odpovídající na léčbu, n (%)	11 (14)	20 (26)	18 (24)
$\geq 1\%$ redukcí HbA _{1c} ^a Odpovídající na léčbu, n (%)	3 (4)	13 (17)	8 (11)

* $p \leq 0,001$, signifikantně odlišné vzhledem ke glyburidu (podle sestupných CMH testů)

^a vzhledem k základní hodnotě

Tabulka 11: Pacienti odpovídající na léčbu v týdnu 52: ITT (2/2)

	Troglitazon/glyburid (mg) kombinovaná terapie			Glyburid
Pacienti odpovídající na léčbu, jak jsou definováni:	200/12 n=78	400/12 n=76	600/12 n=80	
≥1% redukcí FSG ^a Odpovídající na léčbu, n(%)	37* (47)	47* (62)	53* (66)	10 (13)
≥1% redukcí HbA _{1c} ^a Odpovídající na léčbu, n(%)	29* (37)	39* (51)	51* (64)	4 (5)

* $p \leq 0,001$, signifikantně odlišné vzhledem ke glyburidu (podle sestupných CMH testů)

^a vzhledem k základní hodnotě

Tato zlepšení glykemické kontroly jsou dále ilustrována počtem pacientů, kteří měly HbA_{1c} ≤8% (obr. 5). 33%, 33% a 60% pacientů léčených kombinovanou terapií 200 mg/12 mg až 600 mg/12 mg, v příslušném pořadí, měly HbA_{1c} ≤ 8% na konci studie ve srovnání s 10% pacientů léčených glyburidem. Dále, 22%, 21% a 41% pacientů léčených kombinovanou terapií 200 mg/12 mg až 600 mg/12 mg, v příslušném pořadí, měly HbA_{1c} ≤ 7% v týdnu 52 ve srovnání s 1% pacientů léčených glyburidem v monoterapii.

Lipidové parametry

Sérový profil lipidů na lačno byl určen v základním stavu a dále periodicky do týdne 52. U Apo A1, Apo B a Lp(a) byla určena pouze základní hodnota a dále hodnota v měsíci 6 a 12, jako součást speciálního laboratorního panelu. Souhrnná statistická data pro lipidové parametry jsou uvedena v tabulce 12.

Průměrné koncentrace triglyceridů se snížily pro všechny typy terapie s výjimkou terapie glyburidem, u které došlo v měsíci 12

k průměrnému zvýšení. Průměrná snížení byly klinicky signifikantní pro kombinovanou terapii a byly v rozmezí od -33 do -51 mg/dl (rozdíl vzhledem ke glyburidu je -47 až -65 mg/dl), oproti monoterapii glyburidem, při které došlo k průměrnému zvýšení koncentrace triglyceridů o 14 mg/dl.

Průměrné koncentrace HDL se zvýšily u pacientů léčených jak monoterapií, tak kombinovanou terapií (0,9 - 4,5 mg/dl), s výjimkou kombinované terapie 400 mg/12 mg, u které došlo k mírnému snížení. Upravená průměrná změna od základní hodnoty pro HDL byly signifikantně vyšší ($p < 0,05$) pro pacienty léčené monoterapií troglitazonem v dávce 600 mg ve srovnání s terapií glyburidem (rozdíl vůči glyburidu je 4,9 mg/dl).

Průměrné koncentrace celkového cholesterolu byly v měsíci 12 vyšší pro všechny studované skupiny. Upravená průměrná zvýšení byla signifikantně odlišná ($p < 0,05$) pro všechny dávky troglitazonu ve srovnání s glyburidem: 25, 26 a 28 mg/dl pro 200, 400 a 600 mg, v příslušném pořadí). Průměrné koncentrace LDL byly také vyšší pro všechny studované skupiny; upravená průměrná zvýšení byla signifikantně odlišná ($p < 0,05$) pro pacienty léčené 200 mg a 600 mg troglitazonu ve srovnání s glyburidem (rozdíl vzhledem ke glyburidu: 23 a 19 mg/dl, v příslušném pořadí). Nebyly pozorovány klinicky nebo statisticky významné změny ve VLDL.

Nebyly pozorovány statisticky významné změny v koncentraci volných mastných kyselin, Apo A nebo Apo B. Koncentrace Lp(a) byly vyšší pro všechny studované skupiny; upravená průměrná zvýšení byla signifikantně odlišná ($p < 0,05$) pro pacienty léčené 400 mg a 600 mg troglitazonu v mono- a v kombinované terapii ve srovnání s glyburidem. Tato zvýšení se nepovažují za klinicky významná.

Dohromady změny v lipidových profilech naznačují, že troglitazon, jak v monoterapii, tak v kombinované terapii, neovlivňuje negativně atherogenní riziko u pacientů s NIDDM a naopak může vykazovat klinický pozitivní účinek.

Tabulka 12a: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Celkový cholesterol mg/dl			
n	78	77	76
Základní hodnota			
Průměr	227,97	215,77	217,45
(SD)	(65,04)	(43,03)	(44,50)
Medián	216,50	208,00	210,00
(Min, Max)	(150,0, 663,0)	(120,0, 337,0)	(140,0, 346,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	19,96	24,78	25,88
(SD)	(58,37)	(45,32)	(46,64)
Medián	21,00	20,00	20,50
(Min, Max)	(-347, 126,0)	(-94,0, 165,0)	(-113,192,0)
LDL cholesterol mg/dl			
n	78	77	76
Základní hodnota			
Průměr	137,33	129,32	131,43
(SD)	(39,07)	(31,42)	(38,20)
Medián	132,00	129,00	130,50
(Min, Max)	(65,0, 243,0)	(47,0, 221,0)	(50,0, 240,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	17,78	12,09	16,21
(SD)	(41,17)	(31,49)	(34,29)
Medián	20,50	11,00	15,00
(Min, Max)	(-149, 132,0)	(-95,0, 89,0)	(-71,88,0)

Tabulka 12a: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Glynasa
	200mg/ 12mg	400mg/ 12mg	600mg/ 12mg	
Celkový cholesterol mg/dl				
n	78	76	79	78
Základní hodnota				
Průměr	208,97	218,00	212,71	215,50
(SD)		(45,15)	(41,71)	(39,94)
Medián	205,50	218,50	209,00	209,00
(Min, Max)	(106,0, 380,0)	(133,0, 305,0)	(134,0, 356,0)	(131,0, 326,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	15,55	7,71	11,58	6,17
(SD)	(34,34)	(39,09)	(42,95)	(36,74)
Medián	17,00	13,50	4,00	6,50
(Min, Max)	(-73,0, 96,0)	(-85,0, 161,0)	(-91,0, 140,0)	(-113, 122,0)
LDL cholesterol mg/dl				
n	78	76	79	78
Základní hodnota				
Průměr	117,53	126,87	121,80	132,27
(SD)	(37,84)	(30,75)	(33,16)	(31,51)
Medián	117,00	126,50	119,0	131,00
(Min, Max)	(3,00, 240,0)	(49,0, 217,0)	(54,0, 215,0)	(70,0, 212,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	14,74	8,63	12,70	3,49
(SD)	(36,33)	(31,75)	(33,39)	(27,83)
Medián	13,50	8,50	14,00	4,00
(Min, Max)	(-69,0, 130,0)	(-66,0, 131,0)	(-66,0, 131,0)	(-60,0, 84,0)

13.08.99

Tabulka 12b: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
VLDL cholesterol mg/dl			
n	78	77	76
Základní hodnota			
Průměr	48,49	44,27	54,67
(SD)	(31,05)	(26,94)	(40,67)
Medián	42,50	39,00	44,00
(Min, Max)	(8,0, 170,0)	(3,0, 152,0)	(16,0, 243,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	3,54	8,48	-0,36
(SD)	(26,20)	(34,65)	(46,41)
Medián	3,50	3,00	-3,00
(Min, Max)	(-8,10, 104,0)	(-47,0, 168,0)	(-145, 223,0)
HDL cholesterol mg/dl			
n	78	77	76
Základní hodnota			
Průměr	36,87	37,73	37,68
(SD)	(8,97)	(16,24)	(17,75)
Medián	35,50	36,00	35,00
(Min, Max)	(21,0, 70,0)	(14,0, 144,0)	(16,0, 158,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	0,86	2,99	4,53
(SD)	(6,72)	(14,98)	(24,83)
Medián	1,00	3,00	3,00
(Min, Max)	(-18,0, 19,0)	(-94,0, 66,0)	(-112, 160,0)

Tabulka 12b: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Monoterapie glyburidem
	200mg/ 12mg	400mg/ 12mg	600mg/ 12mg	
VLDL cholesterol mg/dl				
n	78	76	79	78
Základní hodnota				
Průměr	51,06	54,51	51,42	46,81
(SD)	(41,61)	(34,10)	(37,56)	(33,35)
Medián	41,50	46,00	39,00	38,00
(Min, Max)	(5,0, 285,0)	(7,0, 191,0)	(3,0, 239,0)	(9,0, 197,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	3,36	-4,47	-4,01	-2,78
(SD)	(23,93)	(30,71)	(29,14)	(27,77)
Medián	2,00	-3,00	-3,00	-1,00
(Min, Max)	(-96,0, 58,0)	(-138, 90,0)	(-80,0, 69,0)	(-133, 127,0)
HDL cholesterol mg/dl				
n	78	76	79	78
Základní hodnota				
Průměr	36,63	38,34	35,01	35,71
(SD)	(11,63)	(18,74)	(11,60)	(7,37)
Medián	34,50	35,00	33,00	35,00
(Min, Max)	(17,0, 100,0)	(22,0, 146,0)	(18,0, 110,0)	(18,0, 58,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	1,67	-1,76	4,47	-0,15
(SD)	(14,35)	(18,99)	(15,75)	(5,97)
Medián	1,00	-0,50	3,00	-1,00
(Min, Max)	(-70,0, 90,0)	(-122, 17,0)	(-82,0, 81,0)	(-13,0, 81,0)

Tabulka 12c: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Triglyceridy mg/dl			
n	78	77	76
Základní hodnota			
Průměr	275,54	273,21	279,76
(SD)	(459,17)	(327,86)	(239,93)
Medián	201,50	198,00	212,00
(Min, Max)	(74,0, 4120)	(47,0, 2770)	(83,0, 1741)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	-35,77	-3,86	-9,59
(SD)	(414,77)	(333,10)	(307,28)
Medián	3,50	-2,00	-24,00
(Min, Max)	(-3514, 365,0)	(-2281, 1062)	(-1027, 2186)
Volné mastné kyseliny, mEq/l			
n	78	78	76
Základní hodnota			
Průměr	0,74	0,86	0,81
(SD)	(0,33)	(0,50)	(0,84)
Medián	0,68	0,78	0,73
(Min, Max)	(0,1, 2,3)	(0,3, 3,6)	(0,3, 7,7)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	-0,09	-0,17	-0,19
(SD)	(0,33)	(0,54)	(0,89)
Medián	-0,04	-0,12	-0,11
(Min, Max)	(-1,7, 0,6)	(-3,0, 0,8)	(-7,4, 1,1)

Tabulka 12c: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Monoterapie glyburidem
	200mg/ 12mg	400mg/ 12mg	600mg/ 12mg	
Triglyceridy mg/dl				
n	78	76	79	78
Základní hodnota				
Průměr	284,19	265,78	251,71	223,40
(SD)	(383,59)	(185,17)	(205,06)	(156,11)
Medián	194,50	218,00	198,00	176,50
(Min, Max)	(55,0, 3215)	(56,0, 1129)	(39,0, 1594)	(53,0, 831,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	-32,86	-37,33	-50,46	14,24
(SD)	(248,21)	(149,09)	(177,90)	(145,74)
Medián	-3,00	-15,00	-39,00	8,00
(Min, Max)	(-1795, 487,0)	(-890, 388,0)	(-1091, 618,0)	(-467, 831,0)
Volné mastné kyseliny, mEq/l				
n	78	76	80	79
Základní hodnota				
Průměr	0,72	0,79	0,70	0,76
(SD)	(0,38)	(0,40)	(0,23)	(0,49)
Medián	0,66	0,72	0,66	0,68
(Min, Max)	(0,3, 2,7)	(0,3, 3,0)	(0,2, 1,4)	(0,3, 3,8)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	-0,12	-0,15	-0,08	-0,05
(SD)	(0,36)	(0,37)	(0,26)	(0,51)
Medián	-0,10	-0,12	-0,09	0,03
(Min, Max)	(-1,3, 0,8)	(-2,2, 0,9)	(-0,5, 0,6)	(-3,5, 0,9)

Tabulka 12d: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Apo A1 ^a , mg/dl			
n	22	37	35
Základní hodnota			
Průměr	143,9	138,6	138,3
(SD)	(20,4)	(23,6)	(24,8)
Medián			
(Min, Max)	(108, 190)	(103,5, 203,0)	(94,5, 197,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	1,9	-1,5	-1,9
(SD)	(14,2)	(15,4)	(21,1)
Medián			
(Min, Max)	(-21,5, 26,5)	(-53,0, 40,0)	(-54,5, 57,5)
Apo B ^a , mg/dl			
n	22	37	35
Základní hodnota			
Průměr	134,9	124,2	118,2
(SD)	(31,8)	(28,4)	(30,0)
Medián			
(Min, Max)	(94,0, 209,5)	(77,5, 198,5)	(68,0, 199,5)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	6,4	3,4	3,1
(SD)	(29,0)	(35,5)	(37,9)
Medián			
(Min, Max)	(-55,0, 59,5)	(-99,0, 121,5)	(-60,5, 172,0)

Tabulka 12d: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Monoterapie glyburidem
	200mg/ 12mg	400mg/ 12mg	600mg/ 12mg	
Apo A1 ^a , mg/dl				
n	56	56	70	47
Základní hodnota				
Průměr	142,4	140,1	138,1	141,5
(SD)	(23,7)	(21,4)	(22,3)	(20,8)
Medián				
(Min, Max)	(90,0, 211,0)	(83,5, 198,0)	(93,5, 212,0)	(108, 208)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	-1,2	-4,8	-4,9	-1,1
(SD)	(18,5)	(20,7)	(14,1)	(14,2)
Medián				
(Min, Max)	(-44,0, 67,5)	(-60,0, 89,0)	(-33,5, 38,0)	(-53,5, 38,0)
Apo B ^a , mg/dl				
n	56	56	70	47
Základní hodnota				
Průměr	117,4	123,5	117,6	124,5
(SD)	(26,7)	(25,3)	(23,7)	(21,5)
Medián				
(Min, Max)	(68,0, 211,0)	(80,5, 181,5)	(67,0, 190,5)	(85,0, 166,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	6,30	0,1	-0,7	2,9
(SD)	(20,4)	(23,3)	(21,7)	(23,0)
Medián				
(Min, Max)	(-42,5, 85,5)	(-66,0, 58,0)	(-55,5, 66,0)	(-52,5, 101,5)

Tabulka 12e: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (1/2)

Parametr	Monoterapie troglitazonem		
	200 mg	400 mg	600 mg
Lp (a) ^a , mg/dl			
n	22	37	35
Základní hodnota			
Průměr	23,4	24,1	14,3
(SD)	(21,7)	(24,9)	(19,4)
Medián			
(Min, Max)	(0,8, 82,5)	(0,8, 76,5)	(0,8, 84,0)
Změna vzhledem k základní hodnotě			
Průměr	8,8	10,0	9,1
(SD)	(13,2)	(12,0)	(11,7)
Medián			
(Min, Max)	(-10,0, 38,0)	(-9,5, 33,5)	(-8,0, 36,5)

Tabulka 12e: Lipidové parametry v týdnu 52: ITT populace (2/2)

Parametr	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Monoterapie glyburidem
	200mg/ 12mg	400mg/ 12mg	600mg/ 12mg	
Lp (a) ^a , mg/dl				
n	56	56	70	47
Základní hodnota				
Průměr	25,4	22,4	16,8	16,5
(SD)	(29,0)	(27,5)	(23,0)	(19,9)
Medián				
(Min, Max)	(0,8, 131,0)	(0,8, 131,0)	(0,8, 134,5)	(0,8, 94,5)
Změna vzhledem k základní hodnotě				
Průměr	7,0	10,7	10,4	1,4
(SD)	(12,5)	(18,0)	(18,1)	(11,3)
Medián				
(Min, Max)	(-28,5, 46,5)	(-5,0, 75,5)	(-33,0, 95,1)	(-13,0, 68,5)

Krevní tlak

Obecně netrpěli pacienti zařazení do této studie hypertenzí; průměrný krevní tlak (TK) pro studovanou populaci byl přibližně 129/78 mm Hg. U pacientů léčených kombinovanou terapií 600 mg/12 mg bylo pozorováno signifikantní snížení průměrného diastolického TK ($p < 0,05$) ve srovnání s pacienty léčenými glyburidem v monoterapii (snížení vzhledem ke glyburidu o -2,6 mm Hg).

Testování orální tolerance

Testování orální tolerance bylo provedeno u podskupiny pacientů při zahájení studie a v měsících 6 a 12. 30, 60, 90 a 120 minut po standardním jídle (Sustacal HC) se stanovily postprandiální koncentrace glukosy, inzulinu a C-peptidu (tabulka 13).

Ve 12 měsíci se průměrná AUC (0-2 h) pro glukosu signifikantně snížila ($p \leq 0,05$) pro pacienty léčené všemi dávkami kombinované terapie troglitazon/glyburid a 600 mg troglitazonu v monoterapii. Všechny dávky monoterapie a kombinované terapie vykazovaly snížení AUC (0-2 h) pro inzulin a C-peptid; nicméně, žádné z těchto snížení nedosáhlo statistické významnosti.

Tabulka 13: Průměrná změna AUC (0-2 h) 2 hodiny po standartním jídle proti základní hodnotě v měsíci 12: pacienti, kteří dokončili studii

Parametr	Monoterapi troglitazonem		
	200 mg, n=8	400 mg, n=8	600 mg, n=11
AUC (0-2 h) pro glukosu, mg/dl.h			
Základní hodnota (SD)	574 (104)	568 (103)	558 (97)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	5 (97)	37 (170)	-137* (123)
AUC (0-2 h) pro celkový inzulin, μ U/ml.h			
Základní hodnota (SD)	154,6 (110,0)	140,8 (69,0)	171,0 (72,3)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	-46,7 (27,1)	-54,1 (55,3)	-65,5 (44,6)
AUC (0-2 h) pro C-peptid, ng/ml.h			
Základní hodnota (SD)	8,3 (3,9)	9,7 (3,4)	10,4 (3,7)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	-2,2 (1,9)	-4,2 (2,7)	-3,1 (3,0)

^a Negativní změna vzhledem k základním hodnotám ukazuje zlepšení.

* $p \leq 0,05$ podle ANCOVA obsahující efekt pro centrum, léčbu a základní základní hodnotu jako kovariančním koeficientem.

Upravené průměrné změny jsou uvedeny v dodatku D.5.

Tabulka 13: Průměrná změna AUC (0-2 h) 2 hodiny po standartním jídle proti základní hodnotě v měsíci 12: pacienti, kteří dokončili studii

Parametr	Kombinovaná terapie: troglitazon/glyburid			Mono- terapie: glyburid n=12
	200mg/12mg n=13	400mg/12mg n=13	600mg/12mg n=15	
AUC (0-2 h) pro glukosu, mg/dl.h				
Základní hodnota (SD)	629 (156)	598 (72)	583 (110)	582 (77)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	-155* (183)	-114* (103)	-94* (138)	35 (88)
AUC (0-2 h) pro celkový inzulin, μIU/ml.h				
Základní hodnota (SD)	148,9 (66,5)	123,2 (51,4)	133,7 (75,1)	124,2 (45,3)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	-39,7 (40,1)	-25,1 (37,3)	-27,1 (56,6)	-21,7 (28,6)
AUC (0-2 h) pro C-peptid, ng/ml.h				
Základní hodnota (SD)	10,0 (4,5)	9,8 (5,2)	10,1 (2,9)	8,8 (2,7)
Změna proti základní hodnotě v měsíci 12 (SD)	-3,7 (3,0)	-3,8 (3,4)	-2,9 (2,4)	-2,3 (2,6)

^a Negativní změna vzhledem k základním hodnotám ukazuje zlepšení.

* $p \leq 0,05$ podle ANCOVA obsahující efekt pro centrum, léčbu a základní základní hodnotu jako kovariančním koeficientem.

Upravené průměrné změny jsou uvedeny v dodatku D.5.

Hmotnost

Statisticky významné ($p \leq 0,0001$) zvýšení průměrné tělesné hmotnosti (6-13 lb) bylo pozorováno u pacientů léčených všemi dávkami kombinované terapie ve srovnání s pacienty léčenými glyburidem (tabulka 14); pacienti léčení monoterapií glyburidem vykazovali průměrné snížení tělesné hmotnosti 1 lb. Pacienti léčení troglitazonem v monoterapii vykazovali průměrné snížení hmotnosti o 1 až 7 lb vzhledem k základním hodnotám. Toto zvýšení tělesné hmotnosti u pacientů léčených kombinovanou terapií je pravděpodobně důsledkem zlepšené glykemické kontroly, snížené glykosurie nebo potenciace známého účinku terapie deriváty sulfonfylmočoviny na vzestup hmotnosti.

Tabulka 14: Průměrná změna tělesné hmotnosti proti základní hodnotě v měsíci 12: ITT (1/2)

	Monoterapie troglitazonem (mg)		
	200, n=79	400, n=78	600, n=76
Průměrná základní hodnota (SD)	201,7 (42,0)	216,6 (54,8)	207,1 (46,1)
Upravená průměrná změna (SE)	-6,9 (1,2)	-3,9 (1,2)	-0,8 (1,2)
Rozdíl vzhledem k glyburidu (SE)	-5,6* (1,6)	-2,6 (1,6)	0,5 (1,6)

* $p \leq 0,05$.

** $p \leq 0,0001$.

Tabulka 14: Průměrná změna tělesné hmotnosti proti základní hodnotě v měsíci 12: ITT (2/2)

	Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid			Glyburid n=79
	220/12 n=77	400/12 n=75	600/12 n=79	
Průměrná základní hodnota (SD)	202,5 (35,8)	200,6 (42,4)	169,2 (43,2)	196,2 (43)
Upravená průměrná změna (SE)	5,8 (1,2)	7,7 (1,2)	13,1 (1,2)	-1,3 (1,2)
Rozdíl vzhledem k glyburidu (SE)	7,1** (1,6)	9,0** (1,6)	14,4** (1,6)	---- ----

* $p \leq 0,05$.

** $p \leq 0,0001$.

Hodnocení příznaků diabetu

Byla hodnocena závažnost deseti obecných příznaků diabetu, včetně nechutenství, častého močení a žízně (0 = bez příznaku, 1 = mírné příznaky, 2 = středně silné příznaky, 3 = závažné příznaky) na začátku studie a v měsíčních intervalech během studie. Průměrné základní skóre bylo obecně nižší než 1 pro všech 10 příznaků a na konci studie zůstávala průměrná skóre nižší než 1.

Farmakokinetická analýza: Plasmatické přímé koncentrace troglitazonu

Jednotlivé přímé plasmatické koncentrace troglitazonu jsou uvedeny v příloze E. Průměrné přímé plasmatické koncentrace troglitazonu v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Průměrné (%RSD) přímé plasmatické koncentrace (ng/ml) troglitazonu v týdnu 12

troglitazon 200 mg QD (n=48)	troglitazon 200 mg QD + glyburid (n=76)	troglitazon 400 mg QD (n=54)	troglitazon 400 mg QD + glyburid (n=70)	troglitazon 600 mg QD (n=61)	troglitazo 600 mg QD + glyburid (n=77)
145 (150%)	(111 (70%))	(238 (76%))	181 (70%)	285 (86%)	291 (93%)

Variabilita v přímých plasmatických koncentracích troglitazonu byla vysoká, jak se odráží ve vysokých hodnotách %RSD. Průměrné přímé koncentrace troglitazonu se obecně zvyšují se zvyšující se dávkou troglitazonu. Přímé koncentrace získané v této studii za použití tablet troglitazonu ze šarží CM 1581194 a CM 0120295 byly podobné, jako koncentrace získané v odpovídající skupině se stejným dávkováním za použití tablet troglitazonu z šarže CM 1581194. Pro každou skupinu, které byla podána dávka troglitazonu, byla průměrná přímá plasmatická koncentrace troglitazonu při monoterapii troglitazonem podobná jako při kombinované terapii troglitazon/glyburid. Toto je v souladu s výsledky studie, které ukazují, že mezi troglitazonem a glyburidem neexistují farmakokinetické interakce.

Bezpečnost

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly způsobeny léčbou (nebyly přítomny na začátku studie) jsou shrnuty v následující části za použití COSTART slovníku. Nicméně, pokud se během léčby zvýšila intenzita nebo frekvence nežádoucího účinku, který byl přítomen na začátku studie, byl takový nežádoucí účinek zahrnut v souboru. Každý pacient popisující nežádoucí účinek byl započítán pro tento účinek pouze jednou, bez ohledu na počet

popisovaných událostí. Asociované nežádoucí účinky byly ty, u kterých považovali výzkumníci souvislost se studovanou terapií za možnou, pravděpodobnou nebo jistou.

Přehled

Monoterapie troglitazonem a kombinovaná terapie troglitazon/glyburid byla během studie dobře tolerována. Celkem 70% pacientů léčených troglitazonem v monoterapii mělo nežádoucí účinky ve srovnání s 90% pacientů léčených glyburidem (kontrolní terapií). Pacienti léčení kombinovanou terapií měli incidenci nežádoucích účinků podobnou jako při terapii glyburidem, t.j. 91%. Do jaké míry je vysoký stupeň odstoupení ze studie pro monoterapii troglitazonem ovlivněn incidencí nežádoucích účinků není známo.

Obecně, incidence nežádoucích účinků nebyla ovlivněna věkem ani menopausálním stavem. Celkově měli pacienti léčení kombinovanou terapií vyšší incidenci asociovaných nežádoucích účinků (26%) ve srovnání s pacienty léčenými glyburidem.

Incidence závažných nežádoucích účinků byla podobná ve všech skupinách; procento pacientů vyloučených pro nežádoucí účinky ze studie bylo 8% ve všech skupinách.

Klinická laboratorní měření

Změny od základních hodnot mimo normu

Základní klinické laboratorní parametry byly srovnávány s hodnotami zskanými na konci studie (při poslední kontrole), aby bylo možno identifikovat jakékoliv abnormální trendy. Procento pacientů se zvýšením nebo snížením laboratorních hodnot bylo

vypočítáno na pacientech rizikových pro změny mimo referenční normy; t.j. pacienti s nízkými nebo vysokými hodnotami na začátku studie nebyli považováni za pacienty rizikové z hlediska zvýšení nebo snížení hodnot, v příslušném pořadí.

V žádném laboratorním parametru nebyly pozorovány nežádoucí trendy. Nicméně, bylo pozorováno významné zlepšení (t.j. snížení) koncentrace glukosy v moči pro všechny skupiny s kombinovanou terapií.

Klinicky významné změny

Pro identifikaci pacientů, kteří měli klinicky významné změny jedné nebo více laboratorních hodnot během studie byl použit Guidelines for Evaluation of Clinical laboratory Values. Pro tyto pacienty byly potom laboratorní výsledky zkoumány pro určení toho, kteří pacienti mají klinicky významné změny v daném laboratorním parametru. Ve všech skupinách se vyskytly minimální změny v laboratorních parametrech.

Pacienti splňující kritéria pro klinicky významné změny jsou uvedeni dále. Větší počet pacientů léčených kombinovanou terapií s troglitazonem než troglitazonem v monoterapii měl laboratorní změny splňující kritéria klinicky významných změn. Jeden pacient měl významně elevovány ALT a AST, což by mohlo souviset se studovaným léčivem a příčinná souvislost nemohla být spolehlivě vyloučena: Pacient 4, centrum 16, vykazoval významné zvýšení ALT (1155 U/l) a AST (458 U/l) po 57 dnech užívání kombinované terapie s 600 mg troglitazonu a dostal vakcinu proti chřipce. ALT a AST klesly na normu po 49 dnech ukončení terapie.

Specifické laboratorní parametry

Hematologie: Ve všech hematologických parametrech se vyskytly pouze minimální změny. Změny, které splňovaly kritéria pro možný klinický význam byly zvýšení nebo snížení v mezích normy nebo přechodné změny, které se následně upravily. Pacienti splňující klinicky významné změny v hematologických parametrech nebyli zaznamenáni. 34 pacientů mělo změny v hemoglobinu nebo hematokritu nebo v obou hodnotách, které splňovaly kritéria pro klinicky významné změny. 7 pacientů mělo mírné přechodné snížení, které se navrátilo k základním hodnotám při pokračujícím podávání troglitazonu (3 pacienti; dva na 400 mg a jeden na 600 mg) nebo kombinace obsahující troglitazon (4 pacienti; tři na 400 mg/12 mg a jeden na 600 mg/12 mg). 8 pacientů mělo mírné snížení v mezích normy nebo byly při dolní hranici normy při zahájení studie a během studie došlo k poklesu po normu a dále zůstávaly hodnoty hemoglobinu a hematokritu stabilní během studie. 8 pacientů mělo hodnoty pod normálními referenčními limity pro hemoglobin nebo hematokrit na začátku studie a tyto hodnoty zůstávaly pod normálními limity během studie; žádný z těchto pacientů nebyl z tohoto důvodu vyloučen ze studie. 14 pacientů mělo snížení hemoglobinu a hematokritu, které bylo sekundární po krevní ztrátě z různých důvodů, například z důvodu akutního krvácení po automobilové nehodě, rektálního krvácení při hemorrhoidech, darování krve, krvácení z vředu (2 pacienti), CABG chirurgickém zákroku (4 pacienti). Dva z těchto pacientů užívali současně až 50 léků a dva další pacienti měly závažnou infekci spojenou přechodně se snížením hemoglobinu a hematokritu. Po důkladném hodnocení laboratorních dat od pacientů bylo zjištěno, že u žádného z pacientů vykazujících klinicky významné snížení v jakémkoliv hematologickém parametru nemůže být toto snížení přímo přisouzeno účinku troglitazonu.

Jaterní enzymy: 13 pacientů mělo klinicky významné zvýšení

ALT, AST nebo obou. 3 z těchto pacientů byli vyloučeni ze studie z důvodů elevace enzymů; všichni byli sledováni a enzymy se navrátily k základním hodnotám nebo do normálních mezí. 4 další pacienti měly přechodná zvýšení hodnot, která se upravila při pokračování terapie troglitazonem nebo kombinací obsahující troglitazon. 2 pacienti léčení kombinací obsahující troglitazon, 600 mg, tři léčení kombinací obsahující troglitazon, 400 mg a jeden léčený monoterapií troglitazonem, 200 mg, měli mírné zvýšení hodnot (<3-krát nad horní hranici normy) na konci studie. Tři z těchto pacientů současně užívali mnoho dalších léků pro doprovodná onemocnění, které nemohly být vyloučeny jako příčina nebo příspěvek zvýšení enzymů.

Diskuse

Ačkoliv glitazony (například troglitazon) zvyšují účinek inzulínu na buněčné úrovni, nestimulují uvolňování inzulínu ani nenapodobují jeho účinek. Terapeutická výhoda léčby glitazony závisí na dostupnosti odpovídajícího množství inzulínu. Přidání glitazonu k souběžné léčbě derivátem sulfonylmočoviny umožňuje vznik rovnováhy mezi stimulovaným uvolňováním inzulínu a zmírněním resistance na inzulín. Výsledky získané v této studii jsou důkazem signifikantního a synergního zlepšení glykemické kontroly u pacientů, u kterých zbývá velmi málo terapeutických možností.

Glykemické parametry

Průměrná změna FSG od základní hodnoty pro rameno 600T/12G byla -56 mg/dl, což představuje rozdíl vzhledem ke kontrolnímu ramenu -79 mg/dl. Zlepšení FSG je potvrzeno průměrnou změnou HbA_{1c} od základní hodnoty -1,75% ve stejném rameni, což představuje rozdíl -2,65% proti aktivní kontrole. Přibližně 60%

pacientů v rameni 600T/12G dosáhlo koncentrace $HbA_{1c} \leq 8\%$. Rozsah těchto změn představuje výrazné zlepšení glykemické kontroly bez použití exogenního inzulínu. Ačkoliv zlepšení glykemické kontroly v ramenech 400T/12G a 200T/12G bylo méně výrazné, poskytují tato data podklady pro titraci dávky podle úrovně glykemické kontroly.

Výsledky pro rameno monoterapie troglitazonem by měly být interpretovány opatrně. Když se vezmou v úvahu charakteristiky pomalého působení troglitazonu, může okamžitá změna ze sulfonylmočoviny na troglitazon způsobit zhoršení glykemické kontroly před tím, než je pozorováno jakékoliv zlepšení. Kromě toho, okamžitá změna u pacientů, kteří již tak mají špatnou kontrolu glykemie může zhoršit stupeň toxicity glukosy a může způsobit, že adekvátní glykemická kontrola je ještě obtížněji dosažitelná. Tato situace byla pozorována v ramenech s monoterapií. Tito pacienti byli převedeni z maximální dávky glyburidu na monoterapii troglitazonem v době randomizace. V důsledku toho se glykemická kontrola u většiny pacientů zhoršila a pacienti s nadměrnou hyperglykemií byli vyloučeni ze studie z důvodů bezpečnosti. Vzhledem k charakteru ITT analýzy za použití LOCF jsou průměrné změny v FSG a HbA_{1c} důsledkem vysokých hodnot glykemie u pacientů, kteří předčasně ukončili studii. Jinými slovy, čím vyšší stupeň časného odstoupení ze studie, tím horší konečné výsledky studie. Toto platí zejména pro T200 rameno, protože zde dosáhl stupeň odstoupení ze studie z důvodů nedostatečné účinnosti téměř 60%. Proto nejsou výsledky ITT analýzy v tomto případě dobrým obrazem skutečné odpovědi všech pacientů. Na druhé straně, výsledky analýzy pacientů, kteří dokončili studii, představují chybu ve prospěch troglitazonu. Analýza pacientů, kteří dokončili studii, bude vybírat subpopulaci, u které je pravděpodobnější, že bude reagovat na studovanou terapii. Skutečná odpověď těchto ramen studie bude

pravděpodobně ležet někde mezi výsledky ITT populace a populace pacientů, kteří dokončili studii. Nicméně, klinická interpretace těchto dat naznačuje, že převedení pacientů ze sulfonylmočoviny, zejména pokud užívají vysoké dávky, na monoterapii troglitazonem, není vhodným klinickým postupem.

Troglitazon by měl být přidán ke stávající terapii derivátem sulfonylmočoviny nejprve v dávce 200 mg a tato dávka by měla být zvyšována do 600 mg podle potřeby optimalizace glykemické kontroly. Jakmile dosáhnou pacienti požadované glykemické kontroly, může být dávka derivátu sulfonylmočoviny redukována nebo i vynechána, v závislosti na kontrole glykemie. Proto je u těchto pacientů (se selháním sulfonylmočoviny) použit troglitazon v monoterapii pouze za kontroly parametrů glykemické kontroly. Při možnosti redukce dávky jednoho z činidel by měla být brána v úvahu patofyziologie onemocnění. Léčba základního defektu u diabetu typu II, t.j. resistance na inzulin, by měla mít přednost před vyčerpáváním sekrece inzulinu slinivkou břišní, jak je stimulována deriváty sulfonylmočoviny. Proto by se při zlepšování glykemické kontroly mělo zvažovat redukování dávky sulfonylmočoviny nebo i její vynechání, pokud je indikováno. Troglitazon samotný může být účinný u naivních pacientů, kteří nejsou dobře kompenzováni dietou a fyzickou aktivitou, ale nebyli dosud léčeni orálními činidly. Deficit inzulinové sekreční kapacity naivních pacientů je obvykle relativní a zlepšení sensitivity na inzulin může být dostatečné pro obnovení normoglykemie.

Inzulin, C-peptid a test orální tolerance

Snížení inzulinu pozorované v ramenech s kombinovanou léčbou odráží zlepšení sensitivity na inzulin, protože nižší koncentrace inzulinu je spojena se signifikantním snížením FSG a

HbA_{1c}. Směr změn v koncentracích inzulinu na lačno a sérové glukosy se odráží v podobných změnách v AUC pro inulin a sérovou glukosu v průběhu orálního tolerančního testu v ramenech s kombinovanou léčbou. Zlepšená sensitivita na inzulin vede ke snížení požadavků na pankreatickou sekreci inzulinu, což je žádoucí výsledek vzhledem k přirozené progresi onemocnění.

Rozsah snížení inzulinu pro ramena s monoterapií je vyšší než pro ramena s kombinovanou léčbou. Zatímco podobné snížení mezi monoterapií a kombinovanou terapií by mohlo být očekáváno na základě zvýšené aktivity inzulinu, další snížení koncentrací inzulinu může být přisouzeno odstranění sekrece inzulinu stimulované sulfonylmočovinou. Nakonec, snížení pozorované v kontrolním ramenu (mikronizovaný glyburid) je možno přisoudit postupné degradaci sekreční funkce pankreasu nebo sekundárnímu selhání, které je pozorováno v průběhu terapie sulfonylmočovinou. Tato změna nemůže být přisouzena zlepšení sensitivity na inzulin, protože hodnoty pro FSG se zvyšují a nikoliv snižují. Pozorované změny v koncentraci inzulinu byly potvrzeny podobnými změnami ve směru a velikosti změn koncentrace C-peptidu pro všechna ramena studie.

Lipidové parametry

Klasickým projevem inzulinové resistance u diabetické populace jsou zvýšené koncentrace triglyceridů a nízké koncentrace HDL. Proto se při zvrácení resistance na inzulin očekává, že vyvolá příznivé změny v těchto lipidových parametrech, jak bylo pozorováno v této studii. Ačkoliv statistické významnosti bylo dosaženo v některých (ne ve všech) ramenech studie, obecný trend změn je v souladu se zvrácením resistance na inzulin, t.j. došlo k redukci triglyceridů a zvýšení HDL. Snížení koncentrace inzulinu a následné zvýšení

aktivita lipoproteinové lipasy (LPL) může být odpovědné za změny v triglyceridech a HDL. Mírné zvýšení celkového cholesterolu a LDL minimálního klinického významu bylo pozorováno pro ramena s monoterapií. Podobné, ale méně výrazné změny byly pozorovány pro ramena s kombinovanou terapií. Je důležité uvést, že koncentrace LDL byla měřena přímo a nebyla vypočítána z koncentrací triglyceridů a cholesterolu podle Freidwaldova vzorce. Jak LDL, tak cholesterol jsou relativně konstantní parametry a nejsou ovlivněny hladověním pacienta. Triglyceridy jsou nicméně extrémně variabilní a jsou ovlivněny hladověním pacienta. Tato variabilita může vysvětlit skutečnost, že klinicky žádoucí průměrné snížení o 50 mg/dl pozorované v T600/G12 skupině nedosáhlo statistické významnosti. Naopak, velikost změn v cholesterolu a LDL má malý klinický význam (pouze 4% - 7% v ramenech s kombinovanou léčbou), ale byly statisticky signifikantní.

Změny v lipidech pozorované v této studii jsou v souladu s výsledky předchozích studií. Výhodně změny v triglyceridech, HDL a FFA kontrastují s minimálním zvýšením celkového cholesterolu, LDL, Lp(a) a s nulovými změnami v Apo (A1) a Apo (B). Společně mohou být tyto změny interpretovány jako příznivé z hlediska atherogenního rizika. Mělo by být uvedeno, že pro pacienty se zvýšenou koncentrací triglyceridů může být léčba troglitazonem potenciálním přínosem a tato léčba poskytuje synergní účinek při léčbě jejich dyslipidemie, protože je známo, že zvýšené koncentrace triglyceridů jsou nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění.

Krevní tlak

Na konci studie nebyly pozorovány žádné statisticky významné změny systolického krevního tlaku. Průměrný diastolický tlak se,

nicméně, signifikantně snížil ($p < 0,05$) u pacientů léčených kombinovanou terapií 600 mg/12 mg. Redukce diastolického TK je v souladu s podobným pozorováním provedeným v jiné studii s troglitazonem. Směr a velikost změn diastolického TK je v této populaci klinicky významným cílem. Na základě skutečnosti, že pacienti s hypertenzí byli vyloučeni z této studie, byly očekávány pouze minimální změny. Ačkoliv nebyla tato studie zaměřena na detekci malých změn krevního tlaku, představuje směr pozorovaných změn požadovanou změnu v této populaci. Snížení diastolického TK je potvrzeno snížením vypočítané periferní resistance u podskupiny pacientů, u kterých bylo v této studii provedeno měření srdečního výdeje. Tato změna TK může vznikat nepřímo v důsledku zvrácení resistance na inzulin a zmírnění hyperinzulinemie, nebo může být důsledkem přímého působení troglitazonu na periferní cévy.

Hmotnost

Statisticky významné zvýšení hmotnosti bylo pozorováno pro ramena s kombinovanou terapií ve srovnání s rameny s monoterapií troglitazonem, pro která bylo pozorováno mírné snížení hmotnosti o 1 až 7 lb. Ačkoliv velikost změn je relativně malá (přibližně 6%), mělo by být mírné zvýšení hmotnosti v této populaci pečlivě sledováno. Skutečnost, že zvýšení hmotnosti bylo pozorováno pouze pro ramena s kombinovanou terapií a ne pro ramena s monoterapií naznačuje, že za zvýšení hmotnosti mohou být odpovědné jiné faktory, než terapie troglitazonem. V této studii může několik faktorů přispívat zvýšení hmotnosti. Skutečnost, že nárůst hmotnosti je pozorován zejména pro ramena se zlepšenou glykemickou kontrolou naznačuje, že snížená glykosurie může přispívat ke zvýšení hmotnosti. Zvýšení hmotnosti může být důsledkem potenciace známého vlivu terapie sulfonylmočovinou na nárůst hmotnosti. Dále, pacienti v této studii byly instruováni,

aby dodržovali dietu pro udržení hmotnosti v průběhu studie. Vhodná diabetická dieta pro dosažení ideální tělesné hmotnosti nebyla v této studii použita. Konečně, zlepšení hyperglykemie a dosažení cílové glykemické kontroly u této populace demotivuje pacienty z hlediska dodržování přísného příjmu kalorií a cukrů. V klinické praxi by měla být dieta a tělesná aktivita důrazně doporučována, aby se předešlo potenciálnímu přírůstku hmotnosti.

Bezpečnost

Troglitazon, jak v monoterapii, tak v kombinované terapii, byl během studie dobře tolerován. Celkový profil nežádoucích účinků pro kombinovanou terapii troglitazon/glyburid byl podobný jako profil nežádoucích účinků pro monoterapii glyburidem. Většina nežádoucích účinků se vyskytla s nižší incidencí u pacientů léčených troglitazonem v monoterapii ve srovnání s pacienty léčenými glyburidem v monoterapii. Tato skutečnost může být přisouzena lepšímu profilu nežádoucích účinků pro troglitazon a může být částečně způsobena vysokým stupněm odstoupení ze studie pro pacienty léčené troglitazonem v monoterapii. Tolerance byla také prokázána nízkým výskytem nepříjemných hodnot klinických laboratorních parametrů; většina z nich se upravila za pokračování studie.

Souhrn

Souhrně, u pacientů s diabetem II. typu, kteří užívají maximální dávky derivátů sulfonylmočoviny, zbývá velmi málo možností orální léčby. Kromě inzulinové resistance je hlavním znakem onemocnění v tomto stadiu snížená pankreatická odpověď na glukosový podnět. Zlepšení inzulinové resistance je značným přínosem, pokud je dosaženo zároveň se stimulací uvolňování inzulinu (t.j. s léčbou deriváty sulfonylmočoviny). Zdá se, že

kombinovaná terapie glitazonem a sulfonylmočovinou je bezpečná a dobře tolerovaná a může vést k signifikantnímu a synergnímu zlepšení glykemické kontroly. Mělo by být uvedeno, že pacienti léčení maximálními dávkami sulfonylmočoviny by neměli být převedeni na monoterapii glitazonem. Monoterapie může být použita pouze tehdy, dochází-li ke snižování dávky sulfonylmočoviny. Konečně, aplikace výsledků této studie by neměla být omezena na pacienty, u kterých selhává léčba maximálními dávkami sulfonylmočoviny, ale platí také pro pacienty, kteří jsou léčení nižšími dávkami sulfonylmočoviny.

Závěr

Kombinovaná terapie troglitazon/glyburid je dobře tolerována a signifikantně ($p < 0,0001$) zlepšuje glykemickou kontrolu během 52-týdenního období při dávkách 200 mg/12 mg až 600 mg/12 mg ve srovnání s monoterapií glyburidem u pacientů s NIDDM, u kterých není dosaženo adekvátní kontroly při terapii sulfonylmočovinou.

Mezi další příklady kombinované terapie podle předkládaného vynálezu patří glitazon BRL 49653 spolu s derivátem sulfonylmočoviny vybraným ze skupiny zahrnující glyburid, chlorpropamid, tolbutamid a glipizid. Jinou kombinací je glitazon TA 174 v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny vybraným ze skupiny zahrnující glisoxepid, acetoexamid, glibornurid a tolazamid. Ještě další kombinací podle předkládaného vynálezu je englitazon v kombinaci s glibornuridem, glyburidem nebo glisoxepidem. Tyto kombinace vyvolávají synergní glykemickou kontrolu a mohou být použity v dávkách, při kterých jsou synergní. Synergní kombinace podle předkládaného vynálezu mohou být také použity pro léčbu stavů jako je porucha glukosové tolerance (IGT), což zabrání nebo oddálí vzniku NIDDM.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje synergistická účinná množství sulfonylmočovinového antidiabetického činidla a glitazonového antidiabetického činidla.

2. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sulfonylmočovinové činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující glisoxepid, glyburid, acetohexamid, chlorpropamid, glibornurid, tolbutamid, tolazamid, glipizid, gliclazid, gliquidon, glyhexamid, fenbutamid a tolcyklamid.

3. Prostředek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že glitazonové činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, englitazon, TA 174 a BRL 49653.

4. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, obsahuje troglitazon a glyburid.

5. Způsob léčby diabetes mellitus v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání účinného množství sulfonylmočovinového antidiabetického činidla v kombinaci s účinným množstvím glitazonového antidiabetického činidla pacientovi, který potřebuje terapii.

6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sulfonylmočovinové činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující glisoxepid, glyburid, acetohexamid, chlorpropamid, glibornurid, tolbutamid, tolazamid, glipizid, gliclazid, gliquidon, glyhexamid, fenbutamid a tolcyklamid.

7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že glitazonové činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, englitazon, TA 174 a BRL 49653.

8. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m, že využívá kombinaci glyburidu a troglitazonu.

13.08.99

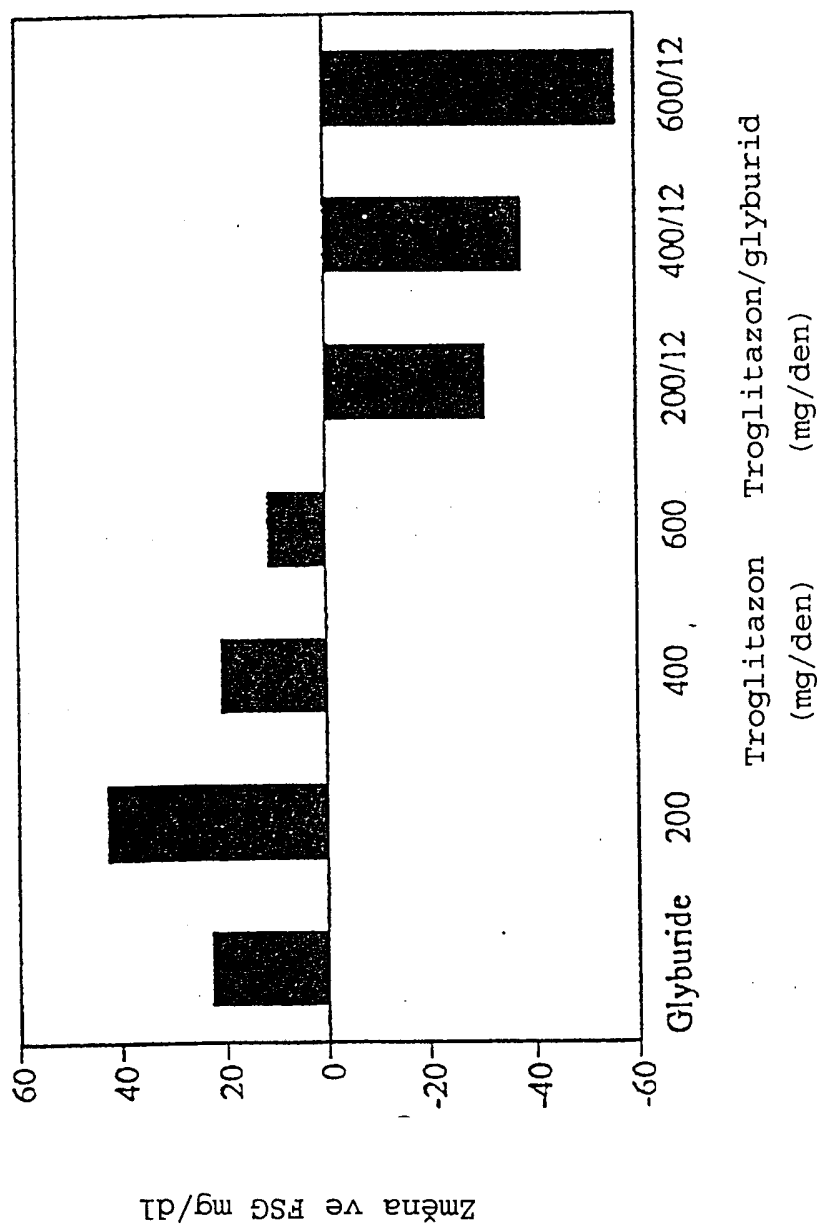
2892-99

		troglitazon 200 mg QD
		troglitazon 400 mg QD
		troglitazon 600 mg QD
Vyšetření	Základní fáze	troglitazon 200mg QD+glyburid 12mg (6mg BID)
	Mikronizovaný glyburid 12 mg (6 mg BID)	troglitazon 400mg QD+glyburid 12mg (6mg BID)
		troglitazon 600mg QD+glyburid 12mg (6mg BID)
		glyburid 12 mg (6 BID)
1	4	52
týden	týdny	týdnů

13.08.99

2892-99

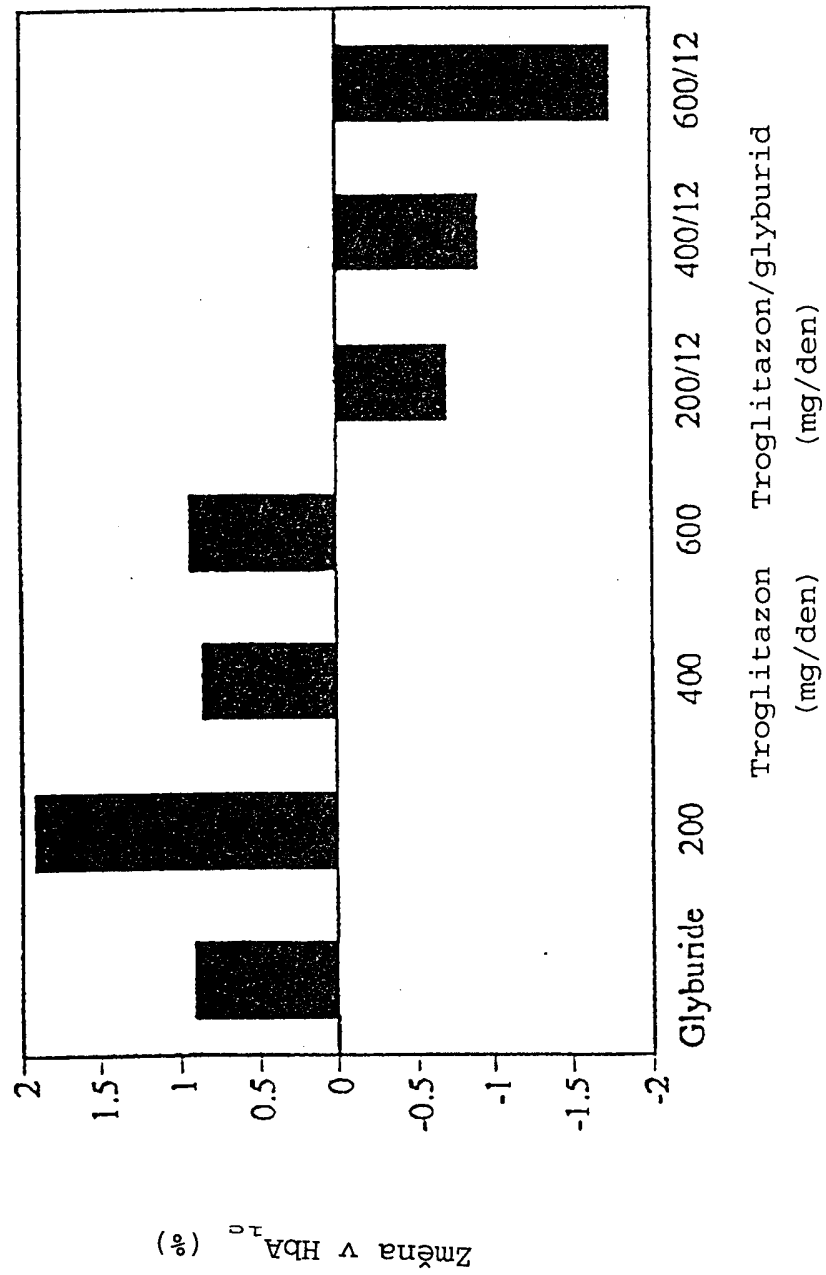
2/6



Obr. 2: Průměrná změna vzhledem k základním hodnotám ve FSG v týdnu 52 (ITT)

13.08.99

2892-99



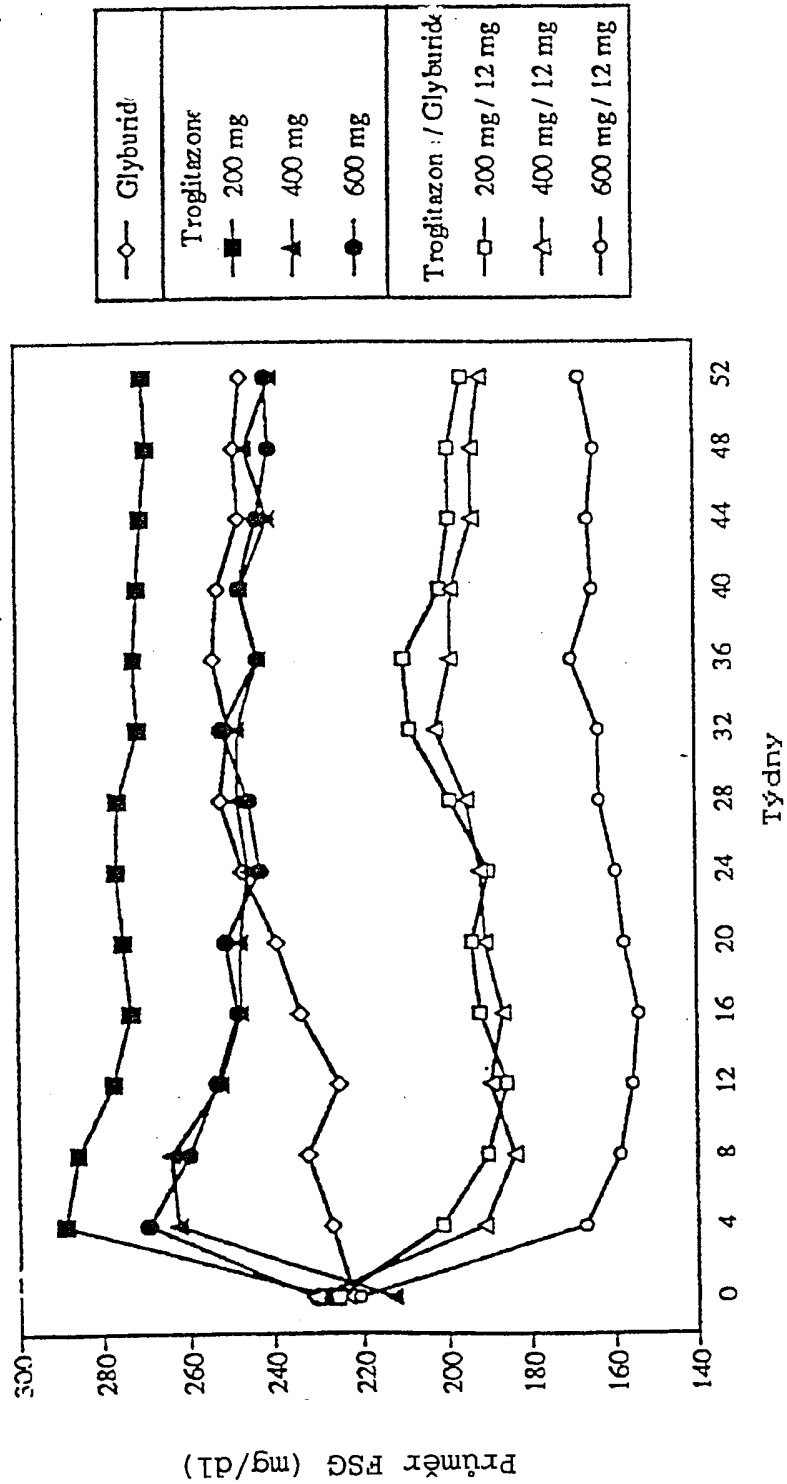
Obr. 3: Průměrná změna vzhledem k základním hodnotám v HbA_{1c} v týdnu 52 (ITT)

13.08.99

2892-99

4/6

(a)

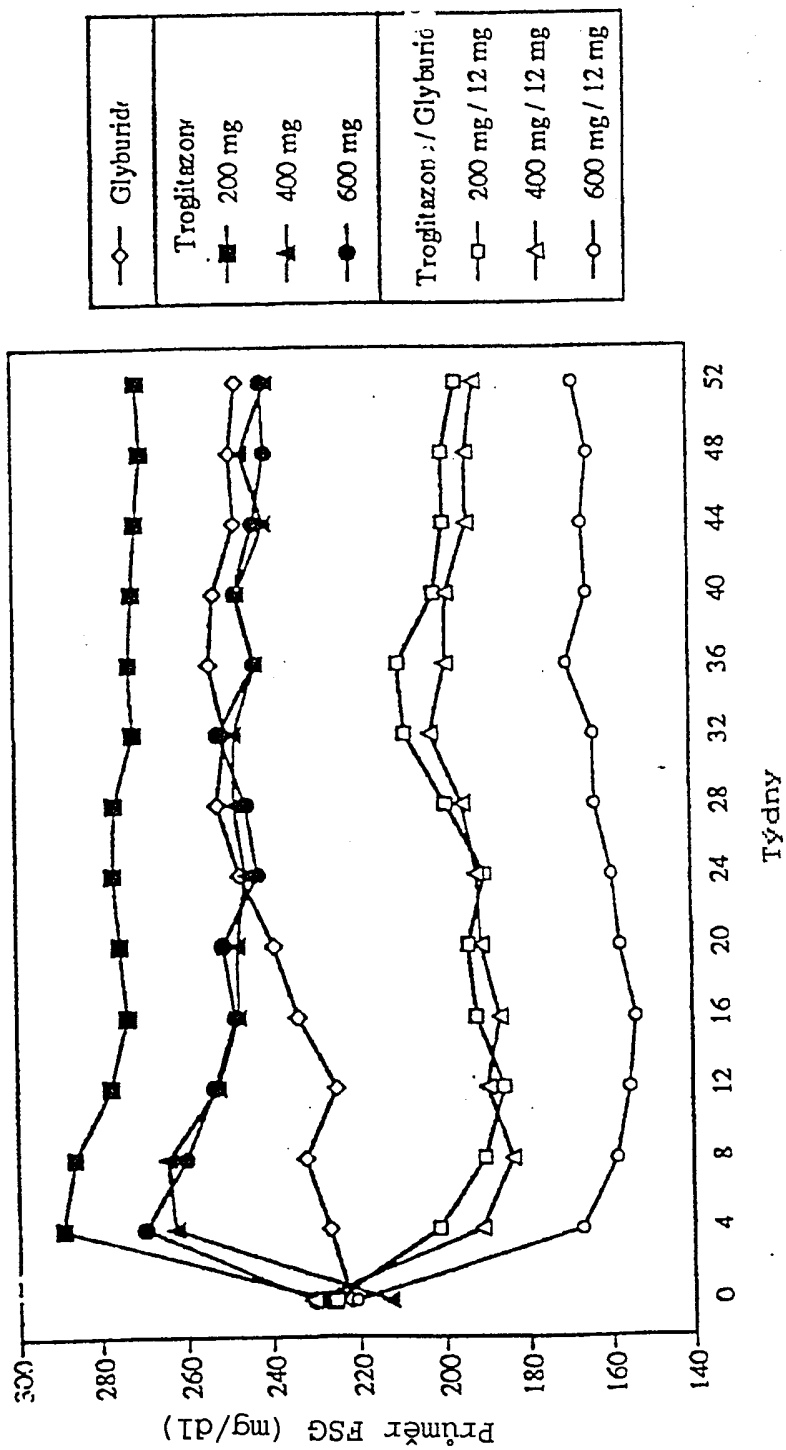


Obr. 4: Průměrné hodnoty a) FSG a b) HbA_{1c} v závislosti na času (ITT) (1/2)

13.08.99

12892-99

5/6



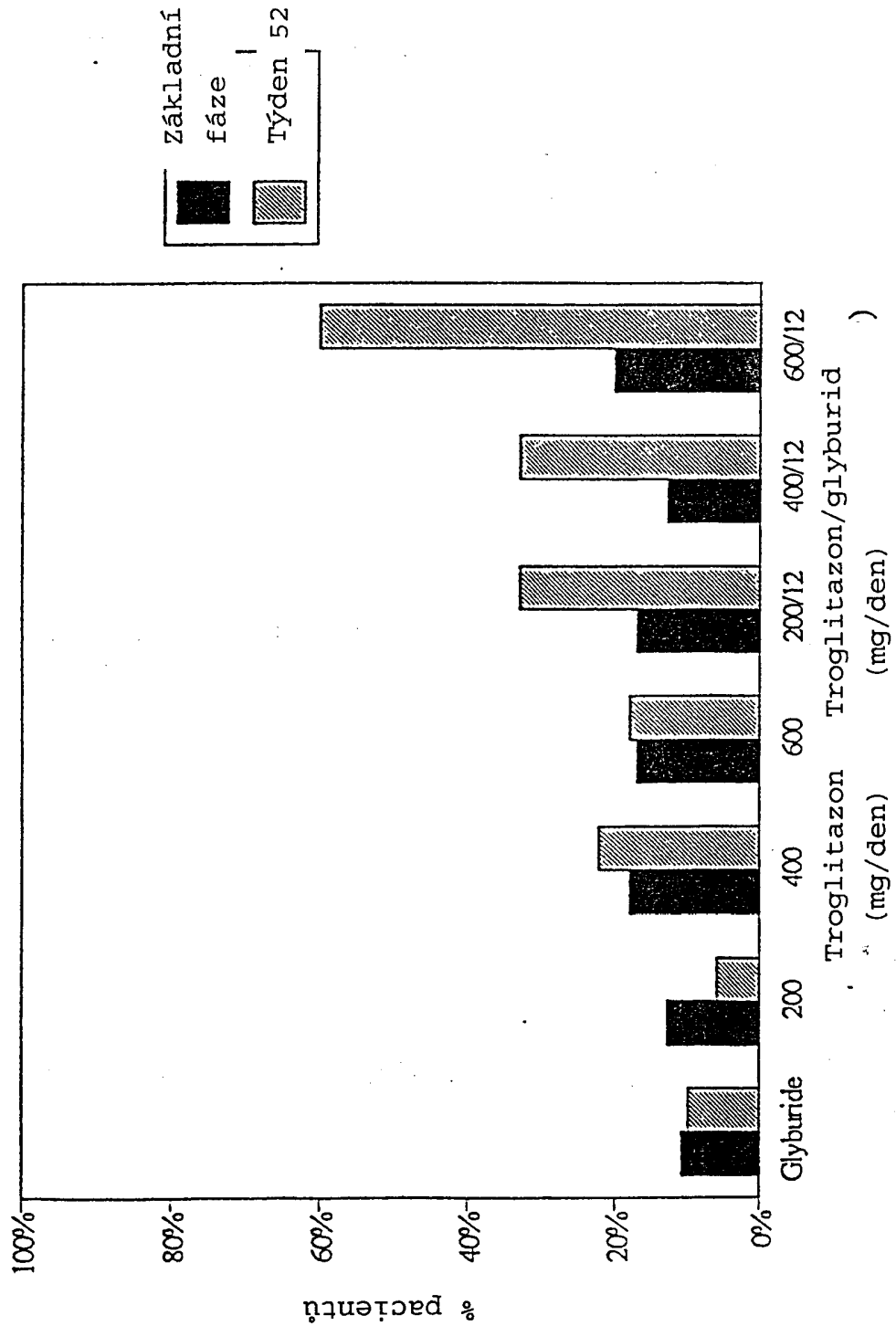
Obr. 4: Průměrné hodnoty a) FSG a b) HbA_{1c} v závislosti na času (ITT) (2/2)

(b)

13.08.99

6/6

2892-99



Obr. 5: Distribuce pacientů (%) s koncentrací $HbA_{1c} \leq 8\%$ v základní fázi a v týdnu 52