

69-я Научная сессия Американской Диабетической Ассоциации (ADA), 5-9 июня 2009 г., Новый Орлеан

Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: сахарный диабет, Американская диабетическая ассоциация, исследование

69th Scientific Session of American Diabetes Association (ADA), 5-9 June 2009, New Orleans

G.R. Galstyan

Endocrinological Research Centre

Key words: diabetes mellitus, American Diabetes Association, RECORD study

В г. Новый Орлеан 5-9 июня 2009 г. состоялась ежегодная 69-я научная сессия АДА. В работе конгресса приняло участие более 12000 человек, среди них клиницисты, представители фундаментальных научных дисциплин, фармацевты, диетологи, психологи, медицинские сестры, педиатры. Научная программа этого года включала ряд важнейших направлений как в области современных возможностей диагностики, так и профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений. Впервые на конгрессе были освещены результаты исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac and Regulation of Glycaemia in Diabetes). Данное исследование проводилось в 338 центрах 23 стран Европы, Австралии и Новой Зеландии с участием около 4000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на протяжении 5,5 лет. Основной целью исследования была оценка долгосрочного влияния лечения росиглитазоном на сердечно-сосудистые исходы и состояние гликемического контроля у пациентов с СД2 по сравнению с традиционной медикаментозной терапией метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). В целом результаты исследования свидетельствуют о том, что применение росиглитазона у пациентов, не имеющих противопоказания к его применению, не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых явлений ни с точки зрения летальности, ни заболеваемости. Более того, группа пациентов, получающих длительное лечение росиглитазоном, имела преимущество с точки зрения достижения гликемического контроля по сравнению с традиционной терапией метформином и ПСМ. Через пять лет уровень гликированного гемоглобина у пациентов на росиглитазоне был на 0,29% ниже, чем у лиц на ПСМ, и на 0,26% ниже, чем на метформине. Таким образом, полностью были воспроизведены результаты другого исследования — ADOPT, где росиглитазон имел преимущество в плане долгосрочного (пятилетнее наблюдение) контроля гликемии в сравнении с пероральными сахароснижающими препаратами метформином и глибуридом. Результаты исследования подтвердили опасения по поводу возрастания риска летальности при назначении росиглитазона у пациентов с явлениями сердечной недостаточности. В связи с этим профессор Филипп Хоум подчеркнул, что врачам необходимо более тщательно выявлять ранние признаки сердечной недостаточности у лиц с СД2 и своевременно осуществлять отмену росиглитазона и переход на другие виды терапии нарушений гликемического контроля. Важ-

ным замечанием исследователей явилась также нецелесообразность назначения препарата женщинам преклонного возраста, имеющим высокий риск переломов и падений, поскольку, согласно данным исследования, имело место увеличение вдвое частоты периферических переломов на фоне приема росиглитазона именно у этой категории пациентов. Более подробно с результатами исследования можно ознакомиться на сайте www.recordstudyresults.org.

Также впервые в ходе научной сессии АДА были озвучены результаты сравнительного исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation in Type 2 Diabetes). В данном исследовании оценивалось сравнительное влияние на сердечно-сосудистую летальность консервативного и ангиохирургического (шунтирование и/или ангиопластика) лечения пациентов с СД2 с ишемической болезнью сердца. Исследование показало, что оба варианта ангиохирургического лечения стабильной стенокардии не имеют преимущества по сравнению с адекватной медикаментозной терапией. Целью этого крупнейшего исследования была также оценка различных вариантов сахароснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистых исходов. В связи с этим 2368 пациентов с СД2 были рандомизированы согласно двум направлениям нормализации гликемии: направленной на выработку или замещение инсулина (в том числе непосредственно препаратами инсулина) и влиянием на повышение чувствительности к инсулину. Согласно результатам исследования, определенное преимущество с точки зрения предотвращения повторных сердечно-сосудистых явлений имеет сахароснижающее лечение, направленное на устранение или снижение степени инсулинорезистентности.

Большое внимание было уделено новым направлениям терапии СД2, включая антагонисты интерлейкина-1 бета-рецептора — препараты, обладающие противовоспалительными свойствами, и ингибиторы обратного захвата глюкозы почечными канальцами. По данным Томаса Мандруп-Полсен и группы исследователей из Диабетологического центра Стено в Дании, предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что блокада рецептора интерлейкина-1 сопровождается улучшением функции β -клеток поджелудочной железы у пациентов СД2 и снижает вероятность их преждевременной гибели. Было показано также, что антагонисты рецептора обладают дополнительным системным действием в отношении других тканей, включая эндотелиальную и сосудистую систему.

Следует отметить, что антагонисты бета-рецептора интерлейкина-1, согласно данным клинических исследований, имеют лечебный эффект при ревматоидном и юношеском идиопатическом артрите. Направление по созданию специфических противовоспалительных средств — еще одна перспективная область приложения усилий для лечения СД2. Впервые были озвучены результаты исследования TINSAL T2D (Targeting Inflammation Using Salsalate for Type 2 Diabetes Study). В данной работе проводилась оценка влияния салсалата на течение заболевания. Салсалат обладает противовоспалительными свойствами, как известно, состояние инсулинорезистентности сопровождается повышением активности ряда провоспалительных процессов. Предварительные результаты применения вышеупомянутого средства свидетельствуют об определенном преимуществе не только в отношении метаболических нарушений, но и изменений в сосудистой системе. Другим направлением лечения СД2 является применение ингибиторов транспортера Na и глюкозы, блокирующих рецептор в проксимальном отделе канальцев почек, снижая тем самым реабсорбцию глюкозы. Ингибирование обратного захвата глюкозы на 30-50% приводит к повышению ее концентрации в моче, соответственно, снижению гликемии натощак и веса тела пациентов. По данным результатов исследований, уровень гликемии снижается в среднем на 1,7-2,7 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} — на 0,5-0,8%, массы тела — на 1,5-2 кг в течение 12-месячного периода наблюдения. В настоящее время проходят исследования третьей фазы, где основной задачей является оценка безопасности длительного применения данного класса препаратов.

Первые обнадеживающие результаты получены по возможности создания оральных форм инсулина. В настоящее время планируется ряд клинических исследований по оценке фармакокинетики и возможности дозирования оральных форм инсулина.

Большое внимание на конгрессе было уделено инкретин-направленной терапии при СД2. Как известно, глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) играют большую роль в регуляции углеводного обмена. ГПП-1 модулирует функцию β -клеток, секретирующих инсулин, и α -клеток, вырабатывающих глюкагон, регулирует скорость опорожнения желудка и чувства насыщения посредством влияния на центральную нервную систему. В качестве терапевтических средств воздействия выбраны два направления: инкретин-миметики или аналоги инкретина и ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, фермента инактивирующего ГПП-1. Представленные данные долгосрочных результатов оценки эффективности данной группы препаратов показывают высокую эффективность в отношении улучшения гликемического контроля, выражающуюся в снижении уровня среднесуточной гликемии и гликированного гемоглобина. Причем данный эффект отмечен в сравнительных исследованиях как при монотерапии (сравнение с другими ПСП), так и в комбинации с ПСП. Вместе с этим имеющиеся данные позволяют выявить ряд отличий между представителями данного класса препаратов инкретин-направленной терапии. Так, анализ результатов исследований по инкретин-миметикам показал, что улучшение показателей гликемии сопровождается значительным снижением массы тела в отличие от ингибиторов ДПП-4, имеющих нейтральное действие в отношении веса тела больных. Существенным отличием является также влияние на скорость опорожнения желудка. Так, инкретин-миметики, создавая фармакологическую концентрацию ГПП-1 в плазме, значительно замедляют продвижение пищи по желудку, что

определенным образом влияет на скорость всасывания нутриентов в тонком кишечнике и постпрандиальные колебания гликемии. Этот же механизм лежит и в основе появления такого нежелательного явления применения инкретин-миметиков, как тошнота и рвота. Вместе с этим следует отметить, что на сегодняшний день, согласно фармакокинетики, инкретин-миметики дифференцируются на короткодействующие (экзендин-4 (баета)) и длительного действия (лираглутид (виктоза), экзанатид LAR). Последние создают постоянно высокую концентрацию препарата в плазме, что объясняет как более существенный эффект в отношении нормализации уровня гликемии, так и меньшую частоту и преходящий характер развития тошноты и рвоты. Впервые были представлены результаты сравнительного клинического исследования LEAD-6, где проводилось прямое сравнение лираглутида с экзанатидом, и эта концепция получила свое подтверждение. Отдельное заседание было посвящено влиянию ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему, а также функциональное состояние и возможность предотвращения гибели β -клеток поджелудочной железы.

Большое внимание в работе научной сессии было уделено вопросам влияния степени контроля гликемии и риска развития сердечно-сосудистых явлений и летальности. Был представлен анализ результатов исследований ACCORD, VADT, ADVANCE. Как известно, особенностью всех трех исследований явилось участие пациентов с СД2 с уже имеющимися сердечно-сосудистыми осложнениями или высоким риском их развития, средней длительностью заболевания 8-10 лет. Причина увеличения летальности в исследовании ACCORD в группе пациентов на интенсивной сахароснижающей терапии и жесткими целями контроля гликемии (HbA_{1c} менее 6%) по сравнению с группой сравнения, где средний уровень HbA_{1c} составил 7,5%, по-прежнему остается окончательно невыясненной. Среди возможных причин выдвигается высокая вероятность нераспознанных гипогликемий у пациентов, где интенсификация лечения и степень снижения гликированного гемоглобина от исходно высоких значений были наиболее значительными. Интересным является факт, что в целом летальность пациентов, включенных в исследование ACCORD, оказалась значительно ниже, чем в вышеупомянутых двух исследованиях, и ниже, чем в популяции больных СД2 в США в целом. Особенность этого исследования заключается в том, что подавляющее большинство пациентов в группах сравнения, кроме сахароснижающей терапии, получали статины и/или фибраты, антигипертензивную терапию и аспирин. Это является свидетельством тому, что многофакторное интенсивное лечение, которое осуществлялось как в группе интенсивного контроля, так и в группе сравнения, имеет наиболее значимое влияние с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Тем не менее основным выводом, который на сегодняшний день можно считать неоспоримым, является то, что изменения гликемического контроля у пациентов СД2, имеющих сердечно-сосудистые осложнения, большую длительность заболевания должны осуществляться очень осторожно, с учетом возможности предотвращения тяжелых гипогликемий и индивидуализации целевых значений гликемии. Подтверждением тому являются результаты еще одного исследования NICE-SUGAR, представленного в ходе работы конгресса и ранее опубликованного в мартовском номере за 2009 г. журнала New England Journal of Medicine. У 6000 пациентов, находящихся на стационарном лечении, проводилась оценка влияния уровня гликемии на различные исходы, включая летальность. Было показано, что уровень гликемии 7,8—

10,0 ммоль/л является наиболее безопасным для пациентов, находящихся на лечении в условиях отделений интенсивной помощи.

Международный комитет экспертов, объединяющий представителей Американской Диабетической Ассоциации (ADA), Международной федерации диабета (IDF), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), впервые предложил использование теста HbA_{1c} в диагностике сахарного диабета. Отчет о результатах итогового заседания можно найти на сайте www.Diabetescare.diabetesjournals.org. С учетом данных эпидемиологических исследований о связи хронических осложнений, в частности диабетической ретинопатии, и среднесуточной гликемии или гликированного гемоглобина члены комитета пришли к единому мнению, что уровень HbA_{1c}, больше или равный 6,5%, может обозначать наличие сахарного диабета, соответственно, рассматривать уровень HbA_{1c}, равный или выше 6,0%, как свидетельство высокого риска развития сахарного диабета. Комитетом рекомендовано скрининговое исследование уровня гликированного гемоглобина у всех взрослых, имеющих избыточную массу тела или другие факторы риска диабета (семейный анамнез, высокое артериальное давление, липиды плазмы), а лицам старше 45 лет без факторов риска развития СД – ежегодное исследование уровня HbA_{1c}. Пока данные рекомендации не получили официального признания вышеназванных ассоциаций, однако уже первые отзывы свидетельствуют о большом интересе к данным предложениям и целесообразности реализации их в реальной клинической практике.

Вопросы предотвращения СД1 являются предметом обсуждений на каждом крупном научном форуме. На 69-й сессии АДА прошло заседание под названием «Сахарный диабет 1 типа: данные последних клинических исследований». Раннее выявление заболевания является наиболее важной составляющей последующего успешного лечения и, возможно, предотвращения, и, по крайней мере, отсрочки развития заболевания. Исследование уровня аутоантител как ранних маркеров болезни может осуществляться среди лиц с высоким риском развития СД1, коими прежде всего являются члены семей пациентов с СД1. По словам доктора Питера Готтлиба, риск развития СД1 у лиц с семейным анамнезом СД1 составляет 1 к 20, в то время как в общей популяции 1 к 200. Терапия специфическим антигеном, имеющим белковую структуру, может использоваться по принципу вакцинации, где препарат играет роль мишени аутоантител к β-клеткам поджелудочной железы. Первые клинические исследования показали, что использование иммунотерапии позволяет достичь клинической ремиссии заболевания на 6-18 месяцев. Интересным является комбинированное лечение с использованием омега-3 жирных кислот с целью снижения провоспалительного компонента развития заболевания. В целом исследования в данном направлении носят обнадеживающий характер. Это тем более актуально, поскольку за последние 20 лет отмечается отчетливая тенденция к значительному увеличению заболеваемости СД1.

Данная статья опубликована при поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline.

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., профессор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: foot@endocrincentr.ru