

35-я ежегодная конференция Европейской Ассоциации по изучению диабета

С 28 сентября по 2 октября 1999 г. в Брюсселе (Бельгия) проходила 35-я конференция Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (СД). Программа конференции включала все вопросы клинической и экспериментальной диабетологии. Большой интерес вызвали лекции, симпозиумы и постерные сообщения, посвященные вопросам лечения СД. Следует остановиться на сообщениях, в которых были представлены данные о новых препаратах и методах лечения СД и его поздних осложнений. К таким препаратам относятся глитазоны, или тиазолидиндионы. Особенностью действия этой группы препаратов является то, что они повышают чувствительность тканей к эндогенному инсулину, поэтому их справедливо называют еще сенсизаторами инсулина. В настоящее время имеются многочисленные публикации о применении троглитазона, розиглитазона и пиоглитазона. Троглитазон в терапии СД 2 используется около 2 лет. В сообщении S. Katoh и соавт. (Япония) указывается, что дополнительное назначение троглитазона (400 мг в день) к глибенкламиду приводило к снижению суточной дозы глибенкламида, поддерживало сохранение секреции инсулина натощак, улучшало жировой обмен и уменьшало жировую инфильтрацию печени. Данные, Y. Mori и соавт. (Япония) показывают, что лечение троглитазоном в дозе 400 мг в день в течение 12,5±5,5 мес привело к снижению уровня гликированного гемоглобина в крови, снижению инсулинорезистентности, но при этом повысился индекс массы тела. Однако отложение жира в области живота или подкожножировой клетчатки было не одинаковым у мужчин и женщин. Если отложение висцерального (абдоминального) жира во время лечения не изменилось, то отложение в области подкожножировой области увеличилось как у мужчин, так и у женщин; при СД 2 у женщин оно было более выраженным.

Несколько сообщений посвящены применению розиглитазона в клинической практике. R. Gomis и соавт. (США) изучали влияние небольших доз (2 или 4 мг в день) розиглитазона в терапии больных СД 2. До назначения розиглитазона больные получали гликлазид, глипизид или глибенкламид. В последующем к перечисленным препаратам сульфонилмочевины был добавлен розиглитазон в указанных выше дозах. Содержание гликозилированного гемоглобина в крови снизилось на 39% при дозе розиглитазона 2 мг и на 60% - при дозе розиглитазона 4 мг в день. Наряду с этим снизилось содержание свободных жирных кислот при увеличении уровня ЛПВП. Доза розиглитазона 4 мг в день безопасна, хорошо переносилась, не было явлений гипогликемии или гепатотоксичности. В сообщении K.A. Thompson и соавт. (США) изучались фармакокинетика и влияние розиглитазона на метаболизм нефидипина, этинилэстрадиола и норэтиндрона; розиглитазон не взаимодействует с перечисленными препаратами, метаболизм которых осуществляется с участием фермента CYP 3A4. K.L. Veebe (США) показал, что розиглитазон хорошо переносится больными СД 2 в возрастной группе 65 лет и старше. Лечение розиглитазоном в виде монотерапии или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины достоверно снижало инсулинорезистентность и улучшало показатели функции β-клеток (D.R. Matthews и соавт., США). Эффективность розиглитазона приблизительно одинакова у больных сахарным диабетом 2 типа

как с ожирением, так и без него (H. Sranmer и соавт., США). О преимущественном периферическом действии розиглитазона свидетельствуют данные N.P. Jones и соавт. (США), которые показали, что на фоне приема указанного препарата при улучшении показателей углеводного обмена снижается не только уровень инсулина, но и 32-33 проинсулина (один из интермедиатов конверсии проинсулина в инсулин). Большой интерес вызвало сообщение B. Goldstein и соавт. (США) о том, что розиглитазон не только эффективен в отношении улучшения компенсации углеводного обмена у больных с плохо контролируемым диабетом, но и снижения риска возникновения у этих больных микрососудистых осложнений. Розиглитазон достоверно снижает экскрецию альбумина с мочой у больных СД 2 (M.I. Freed и соавт., США); A.S. Rebusk и соавт. (США) считают, что розиглитазон является препаратом выбора для лечения СД 2.

Несколько сообщений было посвящено применению пиоглитазона для лечения СД 2. В докладе A.L. Mathisen и соавт. (США) представлены убедительные данные о том, что пиоглитазон в дозе 30 мг в день в течение 16 нед достоверно снижал содержание гликированного гемоглобина и глюкозы в крови. У больных отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов и повышение содержания ЛПВП в сыворотке крови. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики (J.M. Kortboyer и D.J.A. Eckland, Великобритания) на здоровых добровольцах показало, что пиоглитазон не взаимодействует с такими лекарствами как дигоксин, метформин, глипизид, варфарин и фенпрокумон. Более того, при умеренной и выраженной почечной недостаточности фармакокинетика пиоглитазона практически не изменяется (G. Edwards et D.J.A. Eckland, Великобритания).

Таким образом, глитазоны, представляющие новую группу сахароснижающих препаратов, являются перспективными в терапии СД 2 типа. Основное их действие связано с повышением чувствительности периферических тканей и особенно жировой ткани к инсулину. Механизм действия препаратов этой группы связан с активированием пролифератора пероксисом γ-рецептора, локализованного в ядре. Наибольшая экспрессия указанного рецептора имеется в жировой ткани, где его количество почти в 30 раз больше по сравнению с другими тканями.

В терапии СД 2 уже более 50 лет применяются препараты сульфонилмочевины, действие которых связано со стимуляцией секреции инсулина. Одним из самых активных препаратов этой группы является глибенкламид, который до настоящего времени является «золотым» стандартом оценки сахароснижающего действия всех вновь синтезируемых лекарственных веществ такого действия. Однако в последние годы синтезировано несколько препаратов, не относящихся к сульфонилмочевинным веществам, но обладающих сахароснижающим действием; длительность этого действия отличается от препаратов сульфонилмочевины.

Первым препаратом из этой группы является репаглинид. Он относится к препаратам короткого, прандиального действия. В рамках конгресса был проведен симпозиум, посвященный этой проблеме. В сообщении D. Owens (Великобритания) представлены данные об эффективности репаглинида у больных СД 2. Платцебо-контролируемое исследование при применении различ-

ных доз репаглинида (0,5; 1,0; 2,0; или 4 мг за 15 мин до приема пищи) показало, что стимуляция секреции инсулина, ее длительность и количество стимулированного инсулина отличаются от аналогичных данных, полученных при назначении глибенкламида и глипизида. Прием репаглинида сопровождался достоверным снижением уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Улучшение компенсации диабета сопровождалось снижением секреции проинсулина, что свидетельствовало об улучшении функции β -клеток.

В докладе Ph. Nome (Великобритания) показано, что у больных СД 2 наивысшие показатели содержания глюкозы в крови приходятся на постпрандиальный период. Поэтому в терапии диабета преимущество имеют те препараты, максимум действия которых приходится на указанное время. Такими качествами обладает репаглинид (НовоНорм). Представленные результаты исследований полностью совпадают с данными V.Verges (Франция), который у больных СД 2 на фоне лечения репаглинидом отмечал снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 2%, содержание гликемии натощак - на 3,9 ммоль/л. При сравнении сахароснижающего действия репаглинида и глибенкламида в постпрандиальный период эти исследователи показали, что репаглинид достоверно снижает гликемию в течение 2 ч после приема пищи по сравнению с глибенкламидом. В докладе R.Moses (Австралия) представлены результаты применения репаглинида с метформином, троглитазоном и инсулином средней продолжительности действия (инсулин НПХ). Так, при лечении в течение 22 нед репаглинидом (2 мг до приема пищи) и троглитазоном (400 или 600 мг) отмечалось достоверное снижение уровня гликогемоглобина в крови на 1,7%, тогда как при приеме только репаглинида - на 0,8%, а при приеме только троглитазона - на 0,4%. Более целесообразно применение репаглинида с препаратами, действие которых направлено на снижение инсулинорезистентности.

Несмотря на то, что репаглинид является производным бензойной кислоты, механизм его стимулирующего влияния на секрецию инсулина аналогичен действию сульфонилмочевинных сахароснижающих препаратов. Как показано в докладе M.K.Thomsen (Дания), репаглинид комплексируется с K^{+} атф каналами, приводя к их закрытию, деполаризации мембран β -клеток, открытию Ca^{++} -каналов, повышению цитозольного кальция и инициации высвобождения инсулина из β -клеток. Однако в отличие от препаратов сульфонилмочевины репаглинид не имеет прямого влияния на процессы экзоцитоза инсулина. Все другие секретогены, как было показано многочисленными исследованиями, обладают нежелательными эффектами, к которым относится их влияние на высвобождение СТГ и глюкагона. Последние способствуют поддержанию гипергликемии у больных СД 2; у репаглинида это действие отсутствует.

Вторым секретогеном инсулина короткого действия является натеглинид - производное фенилаланина. В.Е. Dunning и соавт. (США) представили данные фармакокинетики препарата. При назначении натеглинида за 10 мин до еды отмечалось быстрое прандиальное сахароснижающее действие, без гиперинсулинемии, что снижает риск развития гипогликемии.

В других докладах, посвященных лечению СД 2, также подчеркивалось значение постпрандиальной гипергликемии в развитии сосудистых осложнений. В этой связи представляют интерес сообщения о применении ингибиторов α -глюкозидазы (акарбоза, глюкобай), метформина, микронизированных форм глибенкламида. Интересным было сообщение N.S. Faggar и соавт. (Австралия) о первых испытаниях препарата 3-15, производного сульфонилмочевины, который обладает выраженным сахароснижающим действием и одновременно снижает массу тела животных, что отсутствует у применяемых в настоящее время препаратов сульфонилмочевины. Доклад S. Hashiguchi и соавт. (Япония) был посвящен новому сахароснижающему препарату - JTT-608, кото-

рый не относится к производным сульфонилмочевины и который оказывает влияние только при повышении гликемии. Стимуляция секреции инсулина β -клетками осуществляется за счет повышения концентрации цитозольного кальция, но в присутствии только повышенных концентраций глюкозы. При нормальном содержании глюкозы стимуляции секреции инсулина не наблюдается. Этот эффект дает препарату большие преимущества перед препаратами сульфонилмочевины, которые оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина независимо от концентрации глюкозы в окружающей среде.

Новые данные получены о положительных эффектах применения прамлинтида для лечения больных СД. Прамлинтид является аналогом амилина, который, как известно, косекретируется с инсулином в β -клетках. В докладе M.Fineman et al. (Великобритания) представлен опыт применения прамлинтида в течение 6 мес у больных СД 1. Это многоцентровое (Канада и ряд европейских стран), двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 586 больных СД 1. Прамлинтид назначался парентерально (60, 90 или 120 мкг, 2 или 3 раза в день) вместе с инъекциями инсулина. Среди побочных влияний прамлинтида было отмечено появление умеренной тошноты, которая исчезала через 8 нед от начала лечения. У всех больных, получавших прамлинтид, отмечалось снижение массы тела, тогда как при применении только инсулина отмечено ее повышение, а также улучшение показателей углеводного обмена. Сообщение A. Gottlieb и соавт. (Великобритания) было посвящено применению прамлинтида в течение 6 мес у больных СД 2. Указанное исследование также является многоцентровым, двойным слепым, плацебо-контролируемым изучением влияния прамлинтида у 499 больных СД 2. Прамлинтид назначался также совместно с инсулинотерапией. Результаты исследования сравнимы с теми, которые представлены выше при применении прамлинтида у больных СД 1.

С момента открытия инсулина последний применяется до настоящего времени для лечения СД. Однако, несмотря на то, что разработаны инсулины короткого, средней продолжительности и длительного действия, остается неудовлетворенность использованием препаратов инсулина из-за невозможности поддерживать строгую компенсацию сахарного диабета на протяжении длительного времени. Указанное явилось стимулятором проведения исследований по созданию аналогов инсулина, которые бы в большей степени удовлетворяли всем требованиям, предъявляемым к сахароснижающим препаратам. Первым таким аналогом был Хумалог, или лизпро (фирма "Эли-Лилли"), который показал ряд преимуществ перед препаратами инсулина короткого действия.

В ближайшее время диabetологи получают в свое распоряжение новые аналоги инсулина, данные о применении которых были представлены на конференции. В докладе V.Olsen и соавт. (Дания) были представлены результаты применения аналога инсулина Аспарт (фирма "НовоНордиск") - препарата короткого действия у детей и подростков с СД. Аспарт вводился непосредственно перед приемом пищи. Отмечено более быстрое начало и укороченная длительность действия препарата (уровень инсулина в крови возвращался в течение 5 ч к исходному) по сравнению с инсулином человека короткого действия. В другом сообщении (A. Lindholm и соавт., Великобритания) показано, что фармакокинетика и фармакодинамика инсулина Аспарт одинакова у здоровых добровольцев и больных СД 1. Особый интерес вызвал доклад M-A Gall и соавт. (Дания) об использовании бифазного инсулина Аспарт 30 (ВНAsp30) у 24 практически здоровых добровольцев в сравнении с обычным бифазным инсулином человека (ВН130). Исследования показали, что снижение постпрандиальной гипергликемии достоверно ниже при применении бифазного инсулина Аспарт 30 по сравнению с инсулином микстард 30 или ВН130. Клиническому использованию аналога инсулина Аспарт были посвящены сообщения S.R.Heller и соавт. (Дания), U.Bott и соавт. (Германия) и др.

Разработаны аналоги инсулина средней продолжительности действия. В докладе М. Lerone и соавт. (Германия) были представлены данные о применении аналога инсулина человека длительной продолжительности действия НОЕ-901, или гларгина, разработанного фирмой "Хехст Мэрион Руссель". Изучение фармакокинетики двух препаратов гларгина и НПХ показало, что гларгин имеет более длительный период действия по сравнению с НПХ и у него отсутствует пик максимального действия. Воспроизводимость фармакокинетических и биологических эффектов более постоянна у гларгина по сравнению с инсулином НПХ. Клиническое применение гларгина показало, что при использовании этого препарата компенсация диабета остается более стабильной, отмечается меньше случаев гипогликемии, чем при использовании инсулина НПХ. Эти данные были представлены в докладе R.E. Ratner и соавт. (США).

Большое внимание на конгрессе было уделено эпидемиологии СД. Показано, что содержание витамина С в плазме имеет обратную корреляцию с уровнем гликированного гемоглобина (L.A. Sargent и соавт., Великобритания). Концентрация проинсулина в плазме крови является фактором риска развития у больных диабетом сосудистых осложнений, а также инвалидизации и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (B. Zethelius и соавт., Великобритания). В работе H.M. Laaka и соавт. (Финляндия) впервые была продемонстрирована положительная ассоциация между наличием полиморфизма гена рецептора лептина и риском развития СД. Полученные данные подтверждают гипотезу, согласно которой изменения в сигнальной системе лептина вносят вклад в патогенез СД 2. В докладе G. Vignoli и соавт. (Италия) показано, что уровень фибриногена в крови повышается соответственно возрасту больных и имеет прямую корреляцию с курением и гипертензией; выявляется корреляция содержания фибриногена в крови с наличием других симптомов метаболического синдрома.

Иммунологическим аспектам СД 1 было посвящено 2 симпозиума конгресса. Установлено, что в патогенезе СД 1 определенное место занимает процесс ускоренного апоптоза β -клеток, который зависит от многих причин, в том числе от компонентов диеты. Высокое содержание в диете белка (38%) и жира (43%) при снижении количества углеводов (19%) сопровождалось нарушением толерантности к углеводам с повышением высвобожде-

ния инсулина и последующей более высокой частотой развития диабета у экспериментальных животных по сравнению с изменениями, развивающимися при применении диеты с другим соотношением перечисленных ингредиентов пищи. В указанной группе животных развитие диабета было обусловлено более высокой скоростью гибели β -клеток, которая превышала скорость неогенеза инсулинсекретирующих клеток. В сообщении J.G. Mabley и соавт. (США) показано, что скорость некроза β -клеток увеличивается при активировании поли-(АДФ-рибозо)-синтазы. Действительно, применение при стрептозотоциновом диабете у мышей ингибитора поли-(АДФ-рибозо)-синтазы - 5-йодо-6-амин-1,2-бензопирона достоверно уменьшало частоту диабета. Установлено, что интерлейкин-1, γ -интерферон участвуют в деструкции β -клеток при совместном действии с оксидом азота (A.E. Karlson и соавт., Бельгия). Для нормальной экспрессии гена супероксиддисмутазы (одного из компонентов антиоксидантного комплекса) необходимо участие ядерного фактора - NF- κ B (M.I. Darville и соавт., США). Интересным является сообщение B. Breant и соавт. (Франция), в котором показано, что недостаточное питание в период внутриутробной жизни эмбриона сочетается с уменьшением количества β -клеток, снижением скорости постнатальной регенерации β -клеток и повышением скорости их апоптоза. Указанные исследования являются подтверждением предположений различных авторов, что недостаточное белковое питание и голодание матери в последние 3 мес беременности сочетается с развитием в последующем метаболического синдрома, отдельным компонентом которого являются нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и диабет.

В ряде сообщений показано, что степень компенсации СД имеет прямую корреляцию с частотой сосудистых осложнений. Для снижения частоты сосудистых осложнений СД требуется не только компенсация углеводного обмена, но и нормализация показателей жирового обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы.

Настоящим не исчерпывается перечень вопросов, рассмотренных на 35-й ежегодной конференции Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета.

Проф. М. Балаболкин (Москва)