

О возможных путях достижения компенсации сахарного диабета с позиции доказательной медицины

Большой резонанс среди мировой медицинской общественности вызвали данные ретроспективных исследований, в которых установлена возможная взаимосвязь между применением инсулиновых аналогов и риском развития онкологической патологии. Что это – реальная опасность или ложная тревога?



Об этой проблеме, а также о преимуществах и недостатках различных подходов к компенсации сахарного диабета (СД) нашему корреспонденту рассказал руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета, заместитель директора Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Маньковский.

– Борис Никитич, как Вы оцениваете результаты новых исследований, посвященных изучению безопасности применения препаратов инсулина? Насколько адекватны предположения о повышении риска развития онкологической патологии вследствие приема инсулиновых аналогов?

– Действительно, 26 июня текущего года врачам-эндокринологам в разных странах была предоставлена информация о готовящейся публикации результатов новых эпидемиологических исследований, указывающих на возможную взаимосвязь назначения аналогов инсулина и риска развития онкологических заболеваний, в частности рака груди. С момента появления этой резонансной информации прошло достаточно времени для ее всестороннего анализа ведущими специалистами и регуляторными органами.

В настоящее время мы располагаем данными четырех регистровых ретроспективных эпидемиологических исследований, посвященных изучению безопасности инсулинотерапии у больных СД. Однако, прежде чем обсудить полученные данные, необходимо четко оговорить тот факт, что все исследования являются ретроспективными, то есть значительно уступают по уровню доказательности классическим проспективным рандомизированным исследованиям. Получаемые в ретроспективных исследованиях данные изначально отличаются по достоверности и подлежат обязательной проверке. Это связано с самой формой исследования, исключающей возможность контроля всех сопутствующих факторов, влияющих на состояние пациента. В данном случае, помимо особенностей терапии, больные различались по возрасту, массе тела, длительности СД и др. Другими словами, все сведения, получаемые путем ретроспективной оценки реестра пациентов, всегда относительны. Подтверждением этому служит такой пример: можно провести исследование того, какие продукты употребляли люди, попавшие в автокатастрофу. В результате выяснится, что примерно 99,9% из них незадолго до аварии употребляли чай или кофе. Можно ли на основании этих данных утверждать, что указанные напитки существенно повышают риск дорожно-транспортных происшествий?

Кроме того что ретроспективные исследования проблематичны по своей сути, данные каждого из них сами по себе достаточно противоречивы.

– В чем заключаются эти противоречия?

– Рассмотрим подробнее каждое из них. Первое исследование, вызвавшее наибольший резонанс, было проведено в Германии и состояло в изучении базы данных около 127 тыс. пациентов. При этом определялось,

сколько случаев онкологических заболеваний развилось у пациентов, получающих инсулинотерапию, за период наблюдения, составивший чуть более 1,5 лет. В результате была выявлена положительная взаимосвязь между риском развития рака и приемом любых препаратов инсулина. Причем исходные результаты показывали, что риск развития патологии при терапии аналогом инсулина (препарат Лантус) даже несколько ниже. Однако при статистическом анализе данных с учетом дозы препарата, получаемой пациентом, риск для инсулина Лантус оказался выше.

Первое, что обращает на себя внимание в данном исследовании, – это недостаточный период наблюдения. Как известно, говорить о влиянии лекарственного средства на риск развития онкологической патологии можно в случаях, когда период наблюдения за пациентом составляет, как правило, не менее 4-5 лет.

Кроме того, в исследовании подчеркивается связь учитываемого риска и дозы аналога инсулина. Давайте рассмотрим, какая категория пациентов получает повышенные дозы инсулина. Как правило, это люди с избыточной массой тела. При этом хорошо известно, что ожирение само по себе является независимым фактором риска развития онкологической патологии. Так, в июле текущего года обнародовано новое подтверждение тому, что метаболический синдром повышает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде. Все эти недостатки учитывались и самими исследователями, которые подчеркивают, что полученные результаты ни в коей мере не требуют изменений в инсулинотерапии.

Еще одно исследование, которое проведено в Швеции, включало 115 тыс. больных, получавших инсулинотерапию в течение 2 лет. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что терапия инсулином Лантус повышает риск развития рака молочной железы, однако абсолютно не влияет на частоту онкологической патологии любой другой локализации.

При этом авторы исследования подчеркивают, что сделать вывод о четкой причинно-следственной связи между приемом Лантуса и развитием опухолей молочной железы на основе данного исследования невозможно.

Крайне противоречивые результаты получены в третьем исследовании, проведенном в Шотландии. Там проанализированы истории более 36 тыс. пациентов за четырехлетний период наблюдения. В результате установлено, что частота развития онкологической патологии при приеме инсулина Лантус и других препаратов инсулина не имела достоверных отличий. Однако у 447 пациентов, получавших терапию исключительно инсулином Лантус, отмечено некоторое повышение риска по сравнению с пациентами, никогда не принимавшими данный препарат. С другой стороны, в группе, получавшей Лантус в комбинации с другими препаратами инсулина, зафиксировано достоверное снижение риска канцерогенеза по сравнению с группой, никогда не принимавшей этот препарат. То есть полученные данные противоречат сами себе! Также отмечу, что шотландскими специалистами не выявлено какой-либо взаимосвязи между приемом инсулина Лантус и повышением риска развития рака молочной железы.

И, наконец, четвертое исследование, проведенное в Великобритании и включавшее около 63 тыс. больных, не показало разницы в частоте возникновения злокачественных новообразований у больных, лечившихся инсулином Лантус, и лиц, получавших обычные препараты инсулина.

Таким образом, представленные исследования уступают по уровню доказательности проспективным, в большинстве случаев они недостаточны по времени наблюдения за больными, а также содержат противоречия в части полученных результатов не только между собой, но и в рамках одного исследования.

– А что говорят непосредственно о риске канцерогенеза проспективные исследования с высоким уровнем доказательности?

– Исследования, посвященные исключительно определению риска канцерогенеза при приеме аналогов инсулина, пока не проводились. Однако выводы о безопасности данных препаратов можно сделать в контексте проспективных исследований, проводившихся с разными целями. В крупных проспективных исследованиях всегда оцениваются все побочные эффекты, возникающие в результате проведения терапии. Согласно правилам GCP в случае обнаружения в ходе лечения серьезных побочных эффектов, к которым относят онкологическую и сердечно-сосудистую патологию, смерть пациента или любые угрожающие жизни состояния, полагается в течение суток информировать надлежащие регуляторные органы. Поэтому все случаи тех или иных осложнений становятся известны мировой медицинской общественности.

Недавно обнародованы результаты изучения влияния терапии инсулином Лантус на риск развития диабетической ретинопатии. В исследовании, продолжавшемся 5 лет и включавшем более 1 тыс. пациентов с СД 2 типа, не обнаружено даже намека на возрастание риска онкологической патологии у пациентов, принимавших Лантус. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании четко контролировались все параметры, группы сравнения были рандомизированы и однородны по возрасту, индексу массы тела, длительности СД и др.

Кроме того, компания-производитель препарата Лантус представила данные собственного реестра, включающего более 10 тыс. пациентов с СД 2 типа, в которых не зафиксировано разницы по частоте злокачественных новообразований в группах больных, получавших инсулин НПХ и инсулин гларгин (Лантус).

В целом это неудивительно, так как история медицины знает множество примеров, когда результаты ретроспективных исследований на практике не подтверждаются. Например, в свое время были получены крайне обнадеживающие ретроспективные данные о том, что антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ снижает риск развития СД 2 типа. С целью проверки этого предположения было проведено проспективное исследование DREAM, посвященное изучению влияния рамиприла на профилактику СД у 5300 лиц старше 30 лет с нарушением толерантности к глюкозе. К сожалению, предполагаемое влияние рамиприла на смертность и риск развития СД в ходе исследования DREAM не подтвердилось.

– Как оценивают ситуацию с аналогами инсулина в ведущих регуляторных органах?

– Безусловно, полученная информация потребовала тщательного анализа и соответствующей реакции мировой медицинской общественности. Так, после детального рассмотрения всех данных относительно безопасности инсулина Лантус FDA признала данные представленных ретроспективных исследований неубедительными и недостаточными для каких-либо выводов о взаимосвязи между приемом препарата Лантус и развитием онкологической патологии.

Также было озвучено совместное заявление Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Европейской ассоциации по изучению СД, согласно которому представленные данные подлежат дальнейшему изучению и являются недостаточными для каких-либо выводов о безопасности аналогов инсулина. Кроме того, все указанные организации подчеркивают, что любые действия по ограничению приема инсулина Лантус не только необоснованны, но и опасны.

– Чем опасен переход с препарата Лантус на инсулин НПХ?

– Выбирая для пациента тот или иной препарат инсулина, мы должны руководствоваться одной целью – достижением компенсации заболевания. Компенсация СД заключается в поддержании целевых показателей гликемии в рамках 5-7 ммоль/л натощак. При этом через час после еды уровень глюкозы крови должен оставаться в пределах 9-10 ммоль/л, а гликозилированный гемоглобин не должен превышать 6,5-7%. Только при поддержании данных условий мы можем гарантировать больному отсутствие осложнений СД.

Кроме того, компенсация заболевания не должна сопровождаться повышением риска развития гипогликемических состояний. Как известно, пик действия инсулина НПХ наступает примерно через 4-6 ч после введения препарата. Такая, на первый взгляд, незначительная деталь может привести к серьезным последствиям. При введении препарата вечером пик его действия попадает на раннее ночное время. Однако в соответствии с естественными суточными биоритмами в этот период времени организм имеет наименьшую потребность в инсулине. В результате применение инсулина НПХ повышает риск гипогликемических состояний. При этом нарушение самочувствия, вызванное гипогликемией, переносится пациентом во сне. Далее в качестве компенсаторной реакции на гипогликемию к наступлению утра в организме повышается уровень глюкозы крови, который и фиксируется пациентом. Регулярное повышение гликемии в утреннее время воспринимается как отсутствие компенсации СД, и врач назначает более высокую дозу инсулина НПХ, что лишь усугубляет гипогликемию в ночное время. Этот порочный круг приводит к серьезным последствиям, в частности может послужить причиной возникновения сердечно-сосудистой катастрофы у пожилых пациентов.

В то же время Лантус – это пролонгированный препарат, применяемый 1 раз в сутки, не обладающий пиком действия. Поэтому переход пациентов с инсулина НПХ на Лантус – это вопрос не столько удобства лечения, сколько достижение более эффективного и безопасного в плане развития гипогликемических состояний контроля СД. Таким образом, в случае перевода пациента с аналога инсулина Лантус на инсулин НПХ резко повышается риск декомпенсации СД. В отдаленной перспективе это может привести к повышению риска развития осложнений заболевания.

Подготовила Катерина Котенко

