

Сильні

партнери

в контролі глікемії



ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»:
Україна, 01033, Київ
вул. Жиланська, 48-50а
тел.: (+380 44) 354 20 00



Діє протягом 24 годин
День за днем



Швидка дія в потрібний час

UA GLA:GLU.11.12.01.

Р. С. № UA/6531/01/01 від 11.06.2007, UA/8106/01/01 від 23.05.2008 (Лантус®). Р. С. № UA/10240/01/01 від 26.11.2009 (Епайдра®). Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування препаратів Лантус® СолоСтар®, наказ МОЗ України № 627 від 25.08.2009, Епайдра®, наказ МОЗ України № 862 від 26.11.2009.

СОВЕТ КРУГЛЫЙ СТОЛ ЭКСПЕРТОВ

Украинские эксперты
обсудили ключевое
исследование года в области
диабетологии ORIGIN

Одним из серьезных вызовов для современной диабетологии является развитие хронических осложнений сахарного диабета (СД), прежде всего сердечно-сосудистых, от которых умирает большинство больных. Есть основания предполагать, что раннее назначение базального инсулина при СД 2 типа может замедлить утрату функции β -клеток поджелудочной железы, а также защитить пациентов с этой патологией от сердечно-сосудистых осложнений.

Одной из недостаточных изученных проблем является состояние дисгликемии – наличие у пациентов нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) или повышенного уровня глюкозы крови натощак (ПГН), а также влияние этих состояний на риск развития сердечно-сосудистых событий и, особенно, на эффективность коррекции дисгликемии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов с помощью раннего назначения инсулинотерапии. Проверке этих гипотез посвящено исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) – самое масштабное и интересное исследование в диабетологии ближайших лет, результаты которого ожидаются в этом году. На чем базируются приведенные гипотезы? Оправданы ли ожидания врачей исследования ORIGIN? Как изменятся подходы к ведению пациентов с НТГ, ПГН и СД 2 типа в зависимости от полученных результатов? Обсуждению этих вопросов было посвящено заседание совета экспертов, состоявшееся в конце марта в г. Киеве.



Открыл совещание академик НАН и НАМН Украины, президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько. Он представил участников круглого стола, известных эндокринологов и кардиологов: доктора медицинских наук, профессора Викторию Витальевну Полторака, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского, доктора медицинских наук, профессора Вадима Валерьевича Корпачева, доцента Александра Викторовича Казакова, главного эндокринолога МЗ Украины, доктора медицинских наук, профессора Николая Васильевича Гульчия, доктора медицинских наук, профессора Елену Ивановну Митченко, доктора медицинских наук, профессора Елену Геннадиевну Несукаю и кандидата медицинских наук Дмитрия Борисовича Гончарика.

Во вступительном слове Н.Д. Тронько подчеркнул, что обсуждаемая тема, а именно: возможность профилактики сердечно-сосудистых осложнений и/или смерти у больных с НТГ, ПГН, СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий, а также предупреждение прогрессирования НТГ/ПГН в собственно СД 2 типа являются одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии.



Генеральный директор ООО «Санofi Авентис Украина» Жан-Поль Шюер отметил, что окончания исследования ORIGIN, которое продолжается уже более 6 лет, с нетерпением ждут врачи всего мира. Это исследование посвящено изучению возможности применения инсулина гларгин (Лантус[®], базальный аналог человеческого инсулина) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с НТГ, ПГН, СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Его результаты будут впервые представлены в июне текущего года на ежегодной научной сессии Американской диабетической ассоциации (ADA). Возможно, данные исследования ORIGIN позволят изменить подходы к ведению

больных СД 2 типа, что в свою очередь может улучшить прогноз этого тяжелого хронического заболевания, ассоциирующегося с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Ж.-П. Шюер подчеркнул, что прежде чем результаты такого масштабного и серьезного исследования найдут свое применение в клинической практике, они должны быть всесторонне проанализированы и интерпретированы экспертами – как мировыми, так и украинскими, которые представят новую информацию и открывающиеся возможности практикующим врачам. Поэтому экспертные советы, посвященные обсуждению исследования ORIGIN, его целей и потенциальных результатов, состоялись в конце марта во многих странах мира. Такие же круглые столы будут проведены через несколько месяцев – после презентации результатов исследования.

В заключение выступления Ж.-П. Шюер поблагодарил участников украинского совета экспертов за то, что они нашли время и возможность собраться за круглым столом и поделиться своим видением проблемы и ожиданиями относительно результатов исследования ORIGIN.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ КРУГЛЫЙ СТОЛ

Позволит ли раннее назначение инсулина гларгин Лантус[®] защитить пациентов с СД 2 типа от сердечно-сосудистых осложнений и замедлить прогрессирование заболевания?



С первым докладом выступила известный украинский ученый патофизиолог-эндокринолог, заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Викторія Витальевна Полторака. Доклад она начала с того, что рассчитывает на положительные результаты исследования ORIGIN. Свои ожидания профессор аргументировала тем, что существует серьезное патофизиологическое обоснование для раннего применения базального инсулина у больных СД 2 типа с целью профилактики сердечно-сосудистых событий и оптимизации функции β -клеток поджелудочной железы. Этой информацией она поделилась с участниками экспертного совета.

Большинство исследований в диабетологии, которые проводились и проводятся в настоящее время в целях изучения возможностей фармакотерапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, включает пациентов с достаточно продолжительным анамнезом диабета – 5-15 лет с момента установления диагноза. Революционность исследования ORIGIN заключается в том, что в нем изучается эффективность терапии инсулином гларгин у пациентов с недавно выявленным СД 2 типа, а также у лиц с предиабетом, т. е. именно у тех категорий больных, в отношении которых можно говорить о предсказывающей и профилактической медицине.

Какие же предпосылки существовали для проведения исследования ORIGIN? Первое, на что следует обратить внимание, по мнению профессора В.В. Полторака, это существенно повышенный сердечно-сосудистый риск у больных СД 2 типа. Так, у этой категории пациентов риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности как минимум в 2-4 раза выше, чем таковой у лиц без нарушений углеводного обмена. Примерно 65% смертей больных СД обусловлены кардио- и цереброваскулярной патологией. Установлена четкая корреляция между степенью повышения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и ростом частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и даже у лиц с предиабетом, т. е. с НТГ и ПГН. Так, метаанализ 102 проспективных исследований, охвативший около 700 тыс. пациентов без сердечно-сосудистых событий в анамнезе на момент включения, показал, что ПГН даже у лиц без СД ассоциируется с более высоким риском развития ИБС.

К сожалению, СД 2 типа диагностируется очень поздно, как правило, через несколько лет после его развития, что связано с длительным бессимптомным течением. Но за это время уже успевают развиваться хронические осложнения заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые, которые во многих случаях становятся первыми клиническими проявлениями диабета. Следует напомнить результаты одного из субисследований в рамках программы Euro Heart Survey, в котором изучалась распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС. В этом исследовании принимали участие пациенты (n=4961), направленные на обследование к кардиологу в связи с ИБС; 2107 из них были госпитализированы и 2584 наблюдались амбулаторно. СД в анамнезе имели 32% стационарных и 30% амбулаторных больных. В дополнение к этому пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), который был проведен 1920 пациентам без диагноза СД, позволил установить, что 58% госпитализированных и 51% амбулаторных пациентов имели недиагностированный СД 2 типа, ПГН или НТГ. В целом результаты этого исследования убедительно показали, что у пациентов с ИБС нарушения углеводного обмена наблюдаются чаще, чем нормальная регуляция гликемии.

Почему у лиц с нарушениями углеводного обмена повышается риск сердечно-сосудистых осложнений? К настоящему времени установлены многочисленные механизмы, посредством которых выраженная гипергликемия оказывает повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему, в том числе на усиление оксидативного стресса и системного воспаления, развитие эндотелиальной дисфункции, протромботический эффект и др. Очень важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений играет дислипидемия. Однако проблема не только в гипергликемии и дислипидемии. Если микрососудистые осложнения диабета начинают развиваться при существенном повышении уровня гликемии, то риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает уже тогда, когда имеет место только инсулинорезистентность при незначительно повышенном уровне гликемии, т. е. при НТГ или ПГН. И для этого имеются четкие патофизиологические основания.

Известно, что уже на ранних стадиях СД 2 типа развивается инсулинорезистентность, которая приводит к относительной инсулиновой недостаточности, гипергликемии и гиперинсулинемии. Инсулин имеет два сигнальных пути – метаболический, обеспечивающий усвоение глюкозы клетками, и митогенный, при этом у лиц с инсулинорезистентностью метаболический путь заблокирован, тогда как реализация митогенного сигнала происходит беспрепятственно, более того, она значительно усиливается вследствие гиперинсулинемии. Результатом усиления митогенного эффекта инсулина является ускоренное развитие атеросклероза за счет усиления пролиферации гладкомышечных клеток артериальной стенки.

Исследования UKPDS, VADT, ACCORD и ADVANCE продемонстрировали, что интенсивный гликемический контроль с достижением целевых значений гликемии может быть высокоэффективным в отношении профилактики микрососудистых осложнений, тогда как снижение риска макрососудистых осложнений при этом несущественное. В исследовании ACCORD интенсивная терапия, направленная на достижение близких к физиологическим уровням HbA_{1c}, и вовсе привела к повышению общей и сердечно-сосудистой смертности, что стало причиной досрочного прекращения исследования.

Продолжение на стр. 18.

Позволит ли раннее назначение инсулина гларгин Лантус® защитить пациентов с СД 2 типа от сердечно-сосудистых осложнений и замедлить прогрессирование заболевания?

Украинские эксперты обсудили ключевое исследование года в области диабетологии ORIGIN

Продолжение. Начало на стр. 17.

Следует подчеркнуть, что в испытаниях VADT, ACCORD и ADVANCE принимали участие пациенты с достаточно продолжительным анамнезом СД 2 типа, тогда как в UKPDS — с недавно выявленным заболеванием. И именно в UKPDS были получены наилучшие результаты применения сахароснижающей терапии относительно профилактики макрососудистых осложнений. В исследовании UKPDS было показано, что снижение HbA_{1c} на 1% приводило в этой когорте больных к уменьшению риска развития инфаркта миокарда на 10% (p<0,0001). Интересно, что положительный эффект интенсивного гликемического контроля сохранялся даже спустя 10 лет после завершения испытания UKPDS, в течение которого пациенты групп стандартной и интенсивной терапии получали одинаковое лечение и имели сопоставимые показатели гликемии. Так, в группе интенсивной сахароснижающей терапии, участники которой получали препараты сульфонилмочевины и/или инсулин с момента выявления СД 2 типа, частота инфаркта миокарда через 8,5 лет после завершения исследования была достоверно ниже (на 15%; p=0,014), чем в таковой стандартной терапии. Эти результаты подтверждают наличие феномена метаболической памяти, выявленного ранее в исследовании DCCT, и указывают на целесообразность более раннего достижения контроля гликемии у больных СД.

Метаанализ, проведенный F.M. Turnbull и соавт. (2009) и включивший исследования UKPDS, VADT, ACCORD и ADVANCE, показал снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99), прежде всего за счет снижения риска инфаркта миокарда на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76-0,94), в группе интенсивной сахароснижающей терапии по сравнению с таковым в группе стандартного лечения. И как показал субанализ по подгруппам, наилучший результат был получен у больных с минимальной продолжительностью диабета и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Таким образом, этот метаанализ демонстрирует возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа с помощью интенсивной сахароснижающей терапии, но для того чтобы добиться этой цели, начинать лечение и достигать контроля гликемии следует как можно раньше.

Почему авторы исследования ORIGIN посчитали, что лечение больных СД 2 типа следует начинать с инсулинотерапии и, в частности, с применения инсулина гларгин? В ряде экспериментальных исследований на моделях животных и с участием людей были получены данные, указывающие на благоприятные сердечно-сосудистые эффекты заместительной инсулинотерапии (в физиологических дозах) при СД 2 типа. Кардиопротекторный эффект можно объяснить несколькими механизмами действия, включая снижение уровня свободных жирных кислот, уменьшение апоптоза, усиление вазодилатации, снижение оксидативного стресса, уменьшение выраженности воспалительного процесса, угнетение агрегации тромбоцитов, стимуляцию фибринолиза и др. Инсулин гларгин был выбран как препарат, обладающий несомненными преимуществами перед другими базальными инсулинами в виде стабильной 24-часовой эффективности при однократном применении в сутки, возможности гибкого и простого титрования дозы до достижения целевых значений гликемии, а также доказанными преимуществами над НПХ-инсулином в снижении частоты инфаркта миокарда у больных СД (исследование IM-ROLE).

Еще одна гипотеза, положенная в основу исследования ORIGIN, заключалась в том, что ранняя инсулинотерапия у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа позволит улучшить функцию β-клеток и повысить вероятность длительной ремиссии. Эта гипотеза появилась не случайно — она основана на результатах экспериментальных и клинических исследований. Например, в исследовании J. Weng и соавт. (2008), в котором приняли участие 382 пациента с впервые диагностированным СД 2 типа (средний ИМТ — 25 кг/м², возраст — 51 год, HbA_{1c} — 9,7%), было показано, что ранняя интенсивная инсулинотерапия имеет преимущества над пероральными сахароснижающими препаратами относительно восстановления и поддержания функции β-клеток и длительности ремиссии диабета. Таким образом, в период манифестации СД 2 типа лучше не стимулировать β-клетки, а дать им функциональный покой, одновременно уменьшив эффекты глюкозо- и липотоксичности за счет коррекции гликемии с помощью экзогенного инсулина, что в результате может привести к частичному восстановлению функции β-клеток и на более продолжительный период времени сохранить эндогенную секрецию инсулина.

На необходимость раннего начала интенсивной сахароснижающей терапии указывает и тот факт, что при более низком исходном уровне HbA_{1c} выше вероятность достижения целевого показателя HbA_{1c} (<7%). Это было убедительно показано в исследовании M.C. Riddle и соавт. (2009), в котором пациенты получали комбинированную терапию инсулином гларгин и пероральными сахароснижающими препаратами.

Таким образом, есть основания полагать, что у пациентов с СД 2 типа максимально ранняя интенсивная терапия инсулином гларгин обеспечит снижение риска не только микро-, но и макрососудистых осложнений и замедлит прогрессирование заболевания.

Но насколько безопасной будет такая терапия? Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что гипогликемия, увеличение массы тела или опасения относительно большого количества инъекций не должны быть поводами для беспокойства при использовании аналогов инсулина, особенно при раннем начале инсулинотерапии. По данным исследований TULIP, INSIGHT и LANMET, при терапии инсулином гларгин на каждый 1% снижения уровня HbA_{1c} приходится лишь 1 кг увеличения веса, при этом чем ниже начальный уровень HbA_{1c}, тем меньше прибавка веса. Что касается гипогликемий, то их частота, по данным целого ряда исследований, существенно ниже при применении инсулина гларгин по сравнению с таковой на фоне лечения НПХ-инсулином. По предварительным данным исследования ORIGIN, при терапии инсулином гларгин общее время, в течение которого наблюдается низкая концентрация глюкозы в тканевой жидкости, измеряемая с помощью системы постоянного мониторинга глюкозы, не увеличивается по сравнению с таковым при использовании стандартной схемы лечения.



После выступления профессора В.В. Полторака слово было предоставлено гостю из Белоруссии, ведущему научному сотруднику лаборатории нарушения сердечного ритма Республиканского научно-практического центра «Кардиология», кандидату медицинских наук Дмитрию Борисовичу Гончару, который был одним из исследователей ORIGIN. Он подробно рассказал о целях и дизайне исследования и поделился собственными впечатлениями об участии в нем.

— Основной целью исследования ORIGIN было определить, может ли заместительная терапия инсулином гларгин, проводимая для достижения нормогликемии натощак, безопасно снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и/или смертность у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском и нарушениями углеводного обмена (ПГН, НТГ или ранним СД 2 типа) по сравнению со стандартной терапией. Второй задачей исследования была оценка влияния омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые исходы в этой же популяции пациентов.

В этом масштабном международном исследовании принимали участие более 12,5 тыс. пациентов из 40 стран мира. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,3 года.

Критериями включения в исследование были возраст ≥50 лет, повышенный риск сердечно-сосудистых событий и наличие одного из нарушений углеводного обмена:

- НТГ (глюкоза плазмы крови через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥7,8 и <11 ммоль/л при гликемии натощак <7 ммоль/л);
- ПГН (уровень глюкозы плазмы крови натощак ≥6,1 и <7 ммоль/л при уровне постпрандиальной гликемии <11,1 ммоль/л);
- СД 2 типа, впервые выявленный (постпрандиальная гликемия ≥11,1 ммоль/л или гликемия натощак ≥7 ммоль/л на момент включения) или ранее диагностированный, при котором пациенты не получали сахароснижающую медикаментозную терапию или принимали только одно гипогликемическое средство перорально.

Повышенный риск сердечно-сосудистых событий определяли как наличие любого из следующих состояний: перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или реваскуляризация, стенокардия с подтвержденной ишемией, микроальбуминурия или клинически выраженная протеинурия, гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиограммы или эхокардиограммы, стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей с уменьшением просвета на 50% и более, лодыжечно-плечевой индекс <0,9.

В исследование не включали пациентов с СД 1 типа, лиц с уровнем HbA_{1c} ≥150% от верхнего предела нормы (т. е. ≥9% при верхнем пределе нормы 6%), лиц, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в течение 4 лет до скрининга (кроме случаев, когда имел место рецидив симптомов стенокардии после АКШ), имеющих сердечную недостаточность (функциональный класс III или IV согласно NYHA), с нарушением функции почек с сывороточным уровнем креатинина >176 мкмоль/л на момент скрининга.

Средний возраст пациентов составил 63,6±7,84 года, индекс массы тела — 29,8±5,2 кг/м², HbA_{1c} — 6,49%. У большинства пациентов были выявлены артериальная гипертензия (85,8%) и дислипидемия (66,4%). Диагностированный ранее СД 2 типа имел место у 81,9% пациентов, впервые выявленный — у 6,3%, ПГН или НТГ — у 11,5% пациентов. Средняя продолжительность диабета составила 5,41 года.

Таким образом, популяция исследования ORIGIN отличалась от таковых в VADT, ACCORD и ADVANCE. В ORIGIN принимали участие лица с относительно непродолжительным анамнезом диабета, а также лица с предиабетом. Исходный уровень HbA_{1c} был ниже, чем в других исследованиях, но в то же время исходная частота сердечно-сосудистых заболеваний была существенно выше. Если сформулировать кратко, то это была популяция больных с ранними стадиями СД 2 типа, но высоким сердечно-сосудистым риском.

Пациентов рандомизировали на 2 группы — инсулинотерапии препаратом гларгин с титрованием дозы до достижения целевого показателя гликемии натощак менее 5,3 ммоль/л и стандартной гипогликемической терапии с применением пероральных сахароснижающих препаратов. В свою очередь, каждую из этих групп разделили на две подгруппы, одна из которых дополнительно получала омега-3 ПНЖК, а вторая — плацебо.

Комбинированные первичные конечные точки включали:

- сердечно-сосудистую смерть или нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт;
- сердечно-сосудистую смерть или нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт, или проведение реваскуляризации, или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности.

Основные вторичные конечные точки включали: комбинированную конечную точку микрососудистых осложнений (нефропатии или ретинопатии), развитие СД 2 типа у пациентов с НТГ или ПГН, общую смертность, каждый из 5 сердечно-сосудистых компонентов комбинированной первичной конечной точки в отдельности.

Отдельно проводили анализ результатов терапии в подгруппах пациентов, получавших омега-3 ПНЖК или плацебо. В данном случае в качестве первичной конечной точки была выбрана сердечно-сосудистая смертность, а вторичных точек — большие сосудистые события, общая смертность, комбинированная конечная точка неожиданной смерти, не являющейся внезапной аритмической смертью, смерти без свидетелей или реанимированной остановкой сердца.

При оценке безопасности терапии конечной точкой было любое нежелательное явление терапии, включая эпизоды гипогликемии. Все сердечно-сосудистые исходы рассматриваются комитетом по экспертизе клинических событий, представителям которого не известно о распределении участников по группам («слепая» экспертиза). Данные

