



48-й ежегодный конгресс EASD: отвечая на вызовы времени

1-5 октября 2012 года в г. Берлине (Германия) проходил 48-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Этот конгресс уже давно стал всемирным, так как в нем принимают участие не только европейские специалисты в области диабетологии, но и ученые и клиницисты из США, Канады, Японии и других стран. Наряду с конференцией Американской диабетической ассоциации (ADA) конгресс EASD является крупнейшим мировым форумом по диабетологии, собравшим в этом году более 18 тыс. делегатов со всех уголков планеты, в частности 111 участников из Украины. Традиционно предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми новыми данными, которые были представлены на конгрессе.

Стартовая сахароснижающая терапия и кардиоваскулярные исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Целью ретроспективного открытого когортного исследования, проведенного российскими учеными (I.V. Misnikova et al.), было изучение связи стартовой пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета (СД) 2 типа с общей и кардиоваскулярной смертностью и риском инфаркта миокарда (ИМ) в течение пятилетнего периода наблюдения. В исследование включили 5956 пациентов с СД 2 типа, исходно получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) или метформином.



Было показано, что по сравнению с метформином ПСМ ассоциировались с повышением общей (относительный риск 2,1; 95% доверительный интервал 1,3-3,1) и кардиоваскулярной смертности (ОР 2; 95% ДИ 1,2-3,4), риска ИМ (ОР 2,6; 95% ДИ 1,4-4,7) и инсульта (ОР 2,6; 95% ДИ 1,4-4,2). Общая смертность была существенно выше в группах пациентов, принимавших глибенкламид (ОР 2,3; 95% ДИ 1,5-3,5) и гликвидон (ОР 2,3; 95% ДИ 1,4-3,8). Риск ИМ в группе глибенкламида существенно превышал таковой в группе метформина (ОР 4,8; 95% ДИ 1,9-11,8). Пациенты, получавшие гликлазид, имели достоверно более низкий риск смерти от любой причины (ОР 0,8; ДИ 0,6-0,97) и от кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,6; 95% ДИ 0,5-0,8) в сравнении с группой глибенкламида.

Таким образом, применение ПСМ в целом ассоциировалось с увеличением пятилетней смертности и сердечно-сосудистого риска по сравнению с метформином у пациентов с СД 2 типа. В то же время риск при применении гликлазида достоверно не превышал таковой при терапии метформином, что указывает на различия между ПСМ по влиянию на кардиоваскулярные исходы.

Эффективность добавления глимепирида к комбинации инсулин + метформин у пациентов с СД 2 типа

Шведские ученые (A. Nyback-Nakell et al.) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, целью которого было изучить эффективность добавления глимепирида 4 мг к метформину и инсулину, применявшимся в комбинации не менее года до начала исследования, у пациентов с длительным анамнезом СД 2 типа (более 10 лет). Режим инсулинотерапии не изменяли в ходе исследования, могло осуществляться только уменьшение дозы инсулина в случае снижения уровня глюкозы в крови натощак менее 5 ммоль/л или развития симптомной гипогликемии. Первичной конечной точкой исследования служил уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

В исследовании приняли участие 43 пациента, средний возраст которых составил 66 лет (46-74), продолжительность СД – 16 лет (10-30), индекс массы тела (ИМТ) – 30 кг/м² (25-37), средний уровень HbA_{1c} – 7,1±0,7%. В начале исследования был зарегистрирован уровень глюкозы в крови натощак 8,9±2,7 ммоль/л, уровень С-пептида натощак – 0,69 (0,09-2,10) нмоль/л, после приема пищи – 1,50 (0,30-2,70) нмоль/л. Общая средняя доза инсулина составляла 0,5 ЕД/кг (0,08-2,68).

В период приема плацебо достоверные изменения уровня HbA_{1c} не наблюдались, в то время как при приеме глимепирида отмечено его снижение с 7 до 6,4% (p<0,001). Доза инсулина была уменьшена у 23 пациентов в среднем на 29% (от 2,1 до 100%). Соотношение между уровнями С-пептида и глюкозы значительно увеличилось на фоне применения глимепирида: натощак – с 0,087 до 0,131 (p<0,001), после приема пищи –



с 0,128 до 0,184 (p<0,001) соответственно. В ходе исследования случаи тяжелой гипогликемии не зафиксированы. 22 пациента сообщили о наличии гипогликемических эпизодов в дневное время, из них 67% – в период приема глимепирида.

Авторы этого исследования сделали вывод о том, что добавление глимепирида к комбинации метформина и инсулина может быть эффективным

в улучшении гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c} и/или уменьшение потребности в экзогенном инсулине) даже у пациентов с очень продолжительным анамнезом заболевания (более 10 лет).

Сравнение трех алгоритмов титрования дозы базального инсулина при инициации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа

При старте базальной инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа дозу инсулина титруют, как правило, до достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак. Было предложено и изучено немало различных алгоритмов титрования дозы базального инсулина, и выбор одного из них может быть достаточно непростой задачей для клинициста. Американские ученые (L. Augand et al.) провели объединенный анализ 8 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых для лечения СД 2 типа добавляли инсулин гларгин к пероральным сахароснижающим препаратам, начиная со стартовой дозы 10 ЕД и используя три различных алгоритма титрования.

Алгоритм 1 (n=163, средний возраст 57 лет, 66% – мужчины) подразумевал добавление 1 ЕД инсулина в сутки, пока уровень глюкозы в крови натощак превышал целевые значения. При использовании алгоритма 2 (n=117, средний возраст 59 лет, 62% – мужчины) необходимо было добавлять 2 ЕД каждые 3 дня, если уровень глюкозы в крови натощак превышал целевые значения; при применении алгоритма 3 (n=1100, средний возраст 57 лет, 54% – мужчины), также использующего подход «лечение до цели», дозу увеличивали на 2-8 ЕД еженедельно на основании среднего уровня глюкозы в крови натощак.

В начале исследования наблюдались некоторые различия между когортами по уровням глюкозы в крови натощак и HbA_{1c}. С учетом поправки на эти исходные различия алгоритм 2 обеспечил достоверно более выраженное улучшение показателя HbA_{1c} по сравнению с алгоритмом 1. Алгоритм 3 продемонстрировал тенденцию к более высокой частоте подтвержденных эпизодов гипогликемии, хотя следует отметить, что частота тяжелой гипогликемии была низкой во всех группах (в пределах 0-1,5%). Таким образом, сравнение частоты тяжелой гипогликемии между группами было ограничено очень небольшим количеством таких событий. К концу исследования средние дозы инсулина составили 0,43, 0,6 и 0,44 ЕД/кг при применении алгоритмов 1, 2 и 3 соответственно, с достоверно более высокими дозами для алгоритма 2 по сравнению с алгоритмами 1 и 3, хотя с поправкой на



степень изменения HbA_{1c} достигнутая доза инсулина статистически значимо отличалась только между алгоритмами 2 и 3.

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что более простые алгоритмы титрования 1 и 2 обеспечивают контроль гликемии, сопоставимый с таковым более сложного алгоритма 3, но с меньшей частотой подтвержденных случаев гипогликемии. Результаты этого исследования могут помочь в выборе алгоритма инициирования и интенсификации терапии базальным инсулином у пациентов с СД 2 типа, хотя и нуждаются в проверке в рандомизированном контролируемом исследовании.

Более низкая частота осложнений диабета при применении инсулина гларгин по сравнению с базальным человеческим инсулином у пациентов с СД 1 или 2 типа: результаты популяционного итальянского исследования

В ряде исследований было показано, что применение аналогов инсулина быстрого и длительного действия может способствовать достижению лучшего гликемического контроля с меньшей частотой эпизодов гипогликемии по сравнению с традиционным человеческим инсулином (ЧИ). Целью этого популяционного когортного исследования (S. Sammarco et al.) было сравнение инсулина гларгин и ЧИ среднего/длительного действия в отношении скорости развития первого диабетического осложнения.

Из базы данных системы здравоохранения региона Аbruццо были отобраны пациенты с СД 1 и 2 типа без макрососудистых осложнений на момент начала исследования, которые получали терапию инсулином гларгин или ЧИ среднего/длительного действия в течение трех лет. Пациентов наблюдали с 1 января 2006 года до даты госпитализации по поводу любого связанного с диабетом осложнения, смерти, эмиграции или до 31 декабря 2008 года, если не происходили перечисленные ранее события.



В анализ включили 1921 пациента с СД, из которых 744 получали ЧИ среднего/длительного действия и 1177 – инсулин гларгин. В течение трехлетнего периода наблюдения зарегистрировано 209 случаев любых связанных с диабетом осложнений в группе ЧИ (28,1%, 123 случая на 1000 человеко-лет) и 159 – в группе инсулина гларгин (13,5%, 50 событий на 1000 человеко-лет). С поправкой на некоторые переменные ОР любых диабетических

Продолжение на стр. 22.

48-й ежегодный конгресс EASD: отвечая на вызовы времени

Продолжение. Начало на стр. 21.

осложнений в группе инсулина гларгин по сравнению с группой ЧИ составил 0,58 (95% ДИ 0,45-0,74), ОР макро-, микро- и метаболических осложнений отдельно – 0,63 (0,47-0,86), 0,55 (0,32-0,96) и 0,38 (0,19-0,73) соответственно.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение инсулина гларгин по сравнению с ЧИ ассоциируется с более низким риском развития осложнений диабета. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение долгосрочных контролируемых исследований.

Снижение уровня глюкозы в крови повышает чувствительность к аспирину у пациентов с СД 2 типа с резистентностью к этому антитромботическому препарату

Аспирин рекомендован большинству пациентов с СД 2 типа, однако эффективность профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью этого препарата у больных СД ниже, чем в общей популяции. При этом детерминанты резистентности к аспирину у лиц с СД 2 типа и ее обратимость плохо изучены. Итальянские ученые (I. Russo et al.) провели интересное исследование, целью которого была проверка гипотезы о том, что улучшение гликемического контроля может уменьшить резистентность к инсулину у лиц с СД 2 типа.

В исследование включили 37 мужчин с СД 2 типа и $HbA_{1c} > 7,5\%$, принимавших аспирин 100 мг/сут (средний возраст $61,6 \pm 1,2$ года, длительность СД $12,8 \pm 1,1$ года, ИМТ $29,6 \pm 0,60$ кг/м², HbA_{1c} $8,9 \pm 0,14\%$). В ходе исследования никакие изменения в гипопиридемии или антигипертензивной терапии не разрешались. До и после вмешательства (через 3 мес) оценивали чувствительность тромбоцитов к аспирину.

В начале исследования группы лиц, чувствительных к аспирину ($n=27$; 73%) и устойчивых к нему ($n=10$; 27%), существенно не отличались по возрасту, продолжительности диабета, ИМТ, уровням систолического и диастолического артериального давления, HbA_{1c} , глюкозы в крови натощак и после приема пищи, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, фактора Виллебранда. Однако у пациентов с устойчивостью к аспирину наблюдались более высокие уровни общего холестерина ($185,3 \pm 8,9$ против $156,6 \pm 5,4$ мг/дл,

$p < 0,009$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($105,3 \pm 14,3$ против $70,6 \pm 8,7$ мг/дл, $p < 0,05$) и аполипопротеина В100 (апо-В100, $93,0 \pm 4,9$ против $77,2 \pm 3,0$ мг/дл, $p = 0,009$).

После терапевтического вмешательства, направленного на улучшение гликемического контроля, уровень гликемии снизился в группах с нормальной чувствительностью к аспирину и с устойчивостью к нему:

- HbA_{1c} с $8,8 \pm 0,2\%$ до $7,6 \pm 0,1\%$ ($p < 0,0001$) и с $9,2 \pm 0,3\%$ до $7,6 \pm 0,2\%$ ($p < 0,0001$) соответственно;

- уровень глюкозы в крови натощак с $177,8 \pm 7,2$ до $153,4 \pm 5,6$ мг/дл ($p < 0,002$) и с $181,7 \pm 11,9$ до $134,3 \pm 9,1$ мг/дл ($p < 0,0001$) соответственно;

- уровень глюкозы в крови после приема пищи с $182,1 \pm 9,3$ до $144,4 \pm 6,9$ мг/дл ($p < 0,0001$) и с $186,3 \pm 15,3$ до $148,0 \pm 11,3$ мг/дл ($p < 0,009$) соответственно.

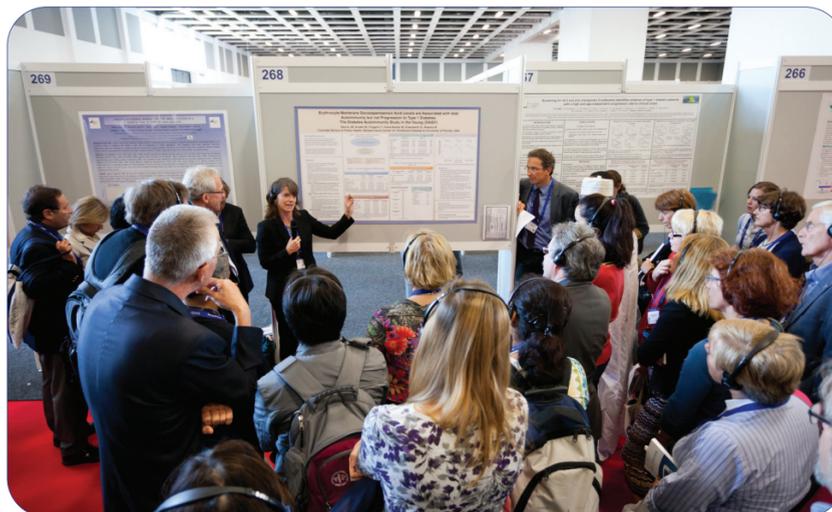
Показатель чувствительности тромбоцитов к аспирину (PFA) существенно не изменился у исходно аспирин-чувствительных пациентов, в то время как в группе с исходной резистентностью к аспирину он значительно улучшился (с $149,2 \pm 10,4$ до $228,5 \pm 15,0$ с; $p = 0,0001$). В группе лиц с исходной устойчивостью к аспирину показатель PFA отрицательно коррелировал с уровнем HbA_{1c} ($\rho = -0,835$, $p = 0,003$) и концентрацией глюкозы в крови натощак ($r = -0,806$, $p = 0,05$).

Результаты исследования позволили авторам сделать следующие выводы. Около 27% мужчин с плохо контролируемым СД 2 типа являются устойчивыми к аспирину. Когорта мужчин с СД 2 типа и резистентностью к аспирину характеризуется более высокими показателями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и апо-В100 по сравнению с лицами, чувствительными к этому препарату. У устойчивых к аспирину мужчин с СД 2 типа чувствительность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте сильно коррелирует с показателями гликемического контроля; его улучшение сопровождается достоверным снижением резистентности к аспирину.

Немая ишемия миокарда и СД: быть скринингу или не быть?

С учетом повышенного риска сердечно-сосудистых событий и более высокой распространенности безболевой ишемии миокарда у больных СД по сравнению с лицами без диабета важным представляется вопрос о целесообразности проведения сердечно-сосудистого скрининга у бессимптомных пациентов с СД. Выявление безболевой ишемии миокарда позволило бы усилить контроль факторов сердечно-сосудистого риска и рекомендовать проведение коронарографии для решения вопроса о необходимости реваскуляризации, однако все еще недостаточно доказательств того, что скрининг улучшает исход у бессимптомных пациентов с СД. Поэтому целью исследования французских ученых (A. Avignon et al.) было определить, способствуют ли повышению выживаемости больных СД выявление лиц с безболевой ишемией миокарда и проведение коронарографии.

С 2000 года был проведен скрининг 913 больных СД высокого риска



(706 с СД 2 типа и 207 с СД 1 типа) с нормальными результатами ЭКГ. В качестве скринингового метода для выявления безболевой ишемии использовали визуализацию перфузии миокарда. Немая ишемия была обнаружена у 171 пациента (то есть ее распространенность составила 18% в когорте лиц с СД высокого риска). Коронарографию выполнили 94 пациентам с безболевой ишемией миокарда. Различия по распространенности факторов риска, диабетических осложнений и проводимому лечению между группами лиц, которые подверглись коронарографии, и теми, кому она не проводилась, не выявлены. Пациентов наблюдали в среднем в течение 6,5 года. За этот период 79 больных умерли (8,6%), в основном от сердечно-сосудистых заболеваний (84%). Однофакторный анализ показал, что наличие безболевой ишемии не было связано ни с общей ($p = 0,2263$), ни с сердечно-сосудистой смертностью ($p = 0,57$). Проведение коронарографии в свою очередь не привело к улучшению выживаемости согласно данным многофакторного анализа.

Таким образом, ключевая роль в улучшении кардиоваскулярных исходов у пациентов с СД по-прежнему отводится интенсивному контролю факторов сердечно-сосудистого риска и контролю гликемии. Проведение скрининга для выявления немой ишемии миокарда нецелесообразно, так как не повышает выживаемость больных.



Сравнение стартовой терапии болевой формы диабетической нейропатии с помощью дулоксетина или прегабалина

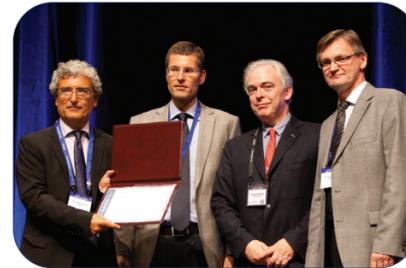
До настоящего времени не проведены масштабные исследования с прямым сравнением различных препаратов для лечения болевой формы диабетической нейропатии (ДН), как и исследования по изучению эффективности комбинированной терапии. Поэтому было спланировано и в настоящее время проводится крупное международное рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами COMBO-DN, преследующее две основные цели:

- 1) прямое сравнение стартовой терапии дулоксетином и прегабалином при болевой форме ДН;
- 2) оценка эффективности их комбинации у тех пациентов, которые не

отвечают на монотерапию одним из препаратов в стандартных дозах (S. Wilhelm et al.).

В исследование включили пациентов с болевой формой ДН с выраженностью боли ≥ 4 баллов по шкале BPI-MSF (Brief Pain Inventory Modified Short Form), которых рандомизировали для 8-недельного стартового лечения 60 мг/сут дулоксетина или 300 мг/сут прегабалина. Эффективность терапии оценивалась с помощью шкал BPI-MSF, NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

В группу дулоксетина были рандомизированы 404 пациента, в группу прегабалина – 407. Через 8 нед лечения различия между группами были статистически достоверными в пользу дулоксетина по всем трем шкалам.



Среднее изменение от исходного уровня в группах дулоксетина и прегабалина составило: по шкале BPI-MSF – $-2,3 \pm 0,11$ и $-1,7 \pm 0,11$ ($p < 0,001$); по шкале NPSI – $-19,4 \pm 0,98$ и $-14,7 \pm 0,98$ ($p < 0,001$); по шкале HADS – $-3,1 \pm 0,26$ и $-2,1 \pm 0,26$ балла ($p < 0,005$) соответственно. Частота ответа на терапию составила 40,3% для дулоксетина и 27,8% – для прегабалина ($p < 0,001$). Наиболее распространенными нежелательными явлениями ($> 10\%$ всех пациентов) были головокружение (7,2% в группе дулоксетина против 15,1% в группе прегабалина, $p < 0,001$), сонливость (10,0 против 10,9%, $p > 0,50$) и тошнота (14,2 против 6,5%, $p < 0,001$). При этом доля пациентов, которые прекратили лечение в связи с нежелательными явлениями, достоверно не отличалась между группами (11,5% в группе дулоксетина против 12,4% в группе прегабалина, $p > 0,50$).

Таким образом, COMBO-DN стало первым исследованием, в котором было проведено прямое сравнение стандартных доз дулоксетина и прегабалина у пациентов с болевой формой ДН. Дулоксетин в дозе 60 мг/сут продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с прегабалином 300 мг/сут. В исследовании не обнаружены какие-либо новые данные о профилях безопасности обоих препаратов.

Подготовила Наталья Мищенко

