



Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью?

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

Представлено обоснование необходимости коррекции инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа. Дана характеристика тиазолидиндионов (глитазоны) как сенситайзеров – препаратов, эффективно повышающих чувствительность периферических тканей и печени к инсулину при сохраненной инсулин-секреторной функции поджелудочной железы. Обсуждаются результаты исследований влияния препаратов группы тиазолидиндионов на риск развития макрососудистых осложнений и смерти от кардиоваскулярных событий. Приводятся данные РКИ, подтверждающие, что применение пиоглитазона (Амальвия) в отличие от росиглитазона не вызывает развития новых макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2. При этом доказано положительное влияние пиоглитазона на снижение инсулинорезистентности и липидный обмен.

Сахарный диабет, в частности 2 типа, твердо ассоциируется с более чем двухкратным ростом частоты случаев инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности [1]. Согласно исследованиям [2], 65% больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) умирают именно от сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта, а риск этих заболеваний среди пациентов в 3 раза превышает популяционные показатели. Высокий кардиоваскулярный риск у больных СД 2 обусловлен многими факторами: дис-

липидемией, прокоагулянтной активностью, усилением экспрессии провоспалительных цитокинов, гемодинамическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией [3, 4], хронической гипергликемией, оксидативным стрессом и др. Сахарный диабет 2 типа характеризуется прогрессирующим нарушением функции β -клеток поджелудочной железы на фоне развития инсулинорезистентности [5, 6]. При манифестации СД 2 секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [7]. Инсулиноре-

зистентность (ИР) сопутствует стрессам, инфекциям, уменьшению физической активности, пожилому возрасту, приему алкоголя. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, условия внутриутробного развития и средовые воздействия [8, 9]. К факторам внешней среды, способствующим возникновению ИР, относят высококалорийное питание атерогенного характера, избыточную массу тела, стрессы, вредные привычки. Недостаточная физическая активность способствует развитию ожирения и снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину. В последние годы получены новые данные о механизмах ИР и ее роли в развитии многочисленных гормонально-метаболических нарушений, характерных для данного синдрома. ИР может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. В настоящее время известно более 40 различных состояний и заболеваний, при которых развивается ИР (табл. 1). Изучение генетических факторов показало, что ИР – это полигенная патология, в развитии которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), гликогенсинтазы, гексокиназы типа II, β 3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсули-



на (внутриклеточные транспортеры глюкозы), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II), и др. [10]. Следствием инсулинорезистентности является стимуляция секреции инсулина, которая со временем приводит к истощению β -клеточной функции. Уменьшение чувствительности клеток печени к действию инсулина в свою очередь ведет к снижению синтеза гликогена, усилению гликогенолиза и глюконеогенеза, проявляющегося гипергликемией натощак. Однако инсулинорезистентность при СД 2 носит генерализованный характер и охватывает кроме печени такие массивные ткани, как мышечная и жировая. Таким образом, снижение экспрессии глюкозных транспортеров в мышечной и жировой тканях приводит к ограниченному поглощению ими глюкозы, а ИР печени – к повышенной гепатической продукции глюкозы. Развивается хроническая гипергликемия, в основе которой лежит в первую очередь ИР.

В условиях ИР и гиперинсулинемии (ГИ) формируется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышением содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [11]. Известно, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП является независимым и существенным фактором риска инфаркта миокарда и/или инсульта у больных СД 2.

Проблема лечения сахарного диабета 2 типа по-прежнему остается в центре внимания практических врачей. Основная цель терапии больных СД 2 – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Лечение СД 2 включает изменение образа жизни: снижение калорийности рациона, полное исключение алкоголя, ограничение жиров животного происхождения и холестерина (менее 300 мг/сут), употребление полиненасыщен-

Таблица 1. Заболевания и состояния, при которых наблюдается инсулинорезистентность

Физиологическая ИР*	Период полового созревания Старение Беременность Голодание Суточные вариации (ночной сон)
Вторичная ИР	Стресс (травмы, заболевания, операции)
ИР на фоне избытка гормонов	Синдром гиперкортицизма Акромегалия Феохромоцитомы Глюкагонома Синдром тиреотоксикоза
ИР на фоне дефицита гормонов	Дефицит СТГ
ИР на фоне органной недостаточности	Хроническая почечная недостаточность Хроническая печеночная недостаточность Сепсис
Первичная ИР	Сахарный диабет 2 типа Метаболический синдром Синдром поликистозных яичников
Генетическая ИР	Дефект инсулиновых рецепторов Генетические синдромы (Прадера – Вилли и др.)
Липодистрофия	Врожденная (генерализованная или парциальная) Лечение ингибиторами протеаз (СПИД)

* Инсулинорезистентность

ных жирных кислот (в частности, морской рыбы), активную физическую нагрузку (4–5 занятий в неделю по 30 минут в день при отсутствии клинических признаков ишемической болезни сердца). Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериальной гипертензии и показателей липидного спектра крови.

Основным направлением фармакотерапии СД 2 типа является коррекция ИР – важного звена патогенеза заболевания. Это признается всеми национальными и международными организациями, занимающимися проблемами диабетологии. Во всех разработанных этими организациями алгоритмах лечения СД 2 в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендован метформин. Однако эта мера лишь частично решает проблему,

поскольку влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой ткани к инсулину незначительно. Данный пробел могут восполнить тиазолидиндионы (глитазоны).

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). Активация рецепторов PPAR-гамма повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров (рис. 1). В результате улучшается чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к инсулину. Тиазолидиндионы пересекают плазменную мембрану к ядру, где они соединяются с комплексами PPAR/RXR. Этот активированный комплекс соединяется

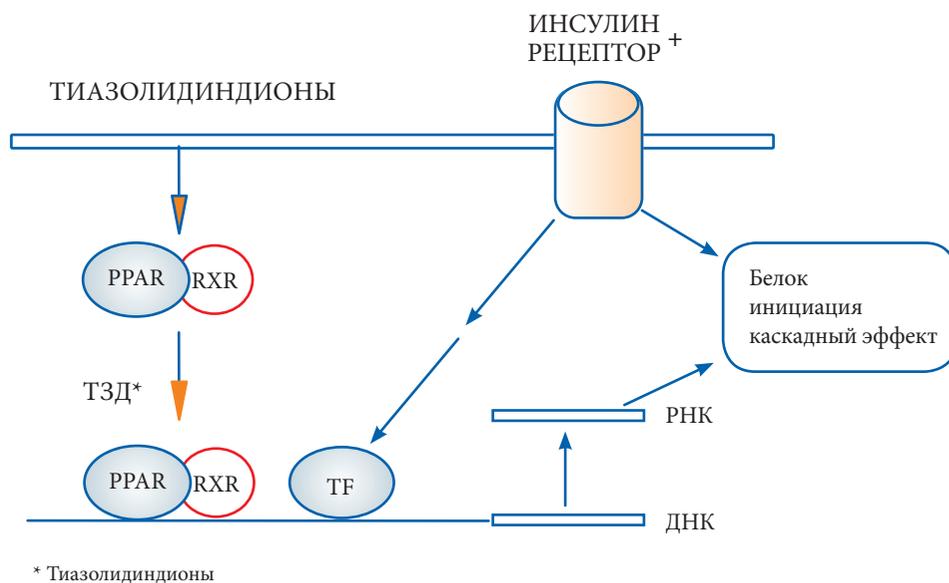


Рис. 1. Механизм действия тиазолидиндионов

NB

В клинической практике применяется препарат пиоглиитазона Амальвия, который следует принимать внутрь 1 раз в сутки в дозе 15–30 мг независимо от приема пищи. При необходимости доза может быть ступенчато увеличена до 45 мг/сут. Препарат можно назначать в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином. Будучи препаратом группы тиазолидиндионов (ТЗД), Амальвия селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые рецепторами PPAR-гамма. Препарат модулирует транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени. Как известно, ТЗД не стимулируют инкрецию инсулина, однако проявляют активность только при сохраненной инсулин-секреторной функции поджелудочной железы. Амальвия эффективно понижает инсулинорезистентность периферических тканей и печени, тем самым увеличивает расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшает выход глюкозы из печени. У больных с нарушением липидного обмена Амальвия уменьшает уровень триглицеридов и увеличивает ЛПВП без изменения ЛПНП и общего холестерина. Максимальная концентрация препарата в крови достигается спустя 2 часа после приема. Амальвия метаболизируется в печени и выводится преимущественно с желчью в неизменном виде и в виде метаболитов. Почками выводится 15–30% препарата в виде метаболитов и их конъюгатов.

Противопоказания: гиперчувствительность, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелая сердечная недостаточность, беременность, лактация. Применять с осторожностью при отечном синдроме, анемии, печеночной недостаточности (повышение активности ферментов печени в 1–2,5 раза выше верхней границы нормы), сердечной недостаточности.

с рибосомными структурами и повышает функцию и эффективность процессов транскрипции, которые инициировал инсулин. Это повышение увеличивает эффекты инсулина на ядро. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в enzymатических процессах, росте клеток, регуляции активности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин. Являясь классическим сенситайзером (препаратом, повышающим чувствительность), глитазоны эффективно влияют на постпрандиальную и натощаковую гликемию при наличии у пациента собственной достаточной секреции инсулина.

Опубликованная в 2007 г. в New England Journal of Medicine работа Стивена Ниссена (Steven E. Nissen) и Кэти Вольски (Kathy Wolski) «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» [12] вызвала широчайший резонанс среди мировой медицинской общности. Авторы представили метаанализ данных 42 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали пациенты, получавшие росиглитазон (Авандия) (n = 15 565) и пациенты контрольных групп на плацебо или других сахароснижающих препаратах (n = 12 282). В метаанализ были включены и такие известные исследования, как ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) и DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication). Проанализировав результаты 42 РКИ, авторы обнаружили повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности 1,43; 95-процентный доверительный интервал 1,03–1,98; p = 0,03) и смерти от кардиоваскулярных событий (коэффициент вероятности 1,64; 95-процентный дове-



рительный интервал 0,98–2,744; $p = 0,06$) среди больных СД 2 типа, получавших росиглитазон. На основании этих данных был сделан вывод, что применение росиглитазона (Авандия) достоверно связано с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо или активной контрольной группой, получавшей другие сахароснижающие препараты. Причиной развития сердечной недостаточности исследователи склонны считать задержку жидкости в организме, которая приводит к повышению нагрузки на левое предсердие и увеличению легочного венозного давления.

Публикация С. Ниссена и К. Вольски [12] побудила ряд исследователей обратиться ко второму пре-

методом Кокса, в котором учитывались конечные точки: госпитализация или коронарная реваскуляризация. В общей сложности 29 911 пациентов соответствовали критериям включения в эту ретроспективную когорту. Из них 14 807 получали пиоглитазон, 15 104 – росиглитазон. В среднем пациенты обеих групп принимали препараты в течение 11 месяцев. В обеих группах преобладали мужчины (две третьих от общего числа пациентов), средний возраст больных составил 56 лет. В целом пациенты были сопоставимы по демографическим параметрам, анамнезу и схемам фармакотерапии. Однако между группами наблюдались небольшие различия: статины и фибраты чаще получали пациенты в группе пиоглитазона, более высокая распространенность гиперлипидемии и более частое применение метформина фиксировалось в группе росиглитазона. Коэффициент вероятности госпитализации по поводу ОИМ составил 0,78 (95-процентный доверительный интервал 0,63–0,96); относительный риск по ОИМ или коронарной реваскуляризации – 0,85 (95-процентный доверительный интервал 0,75–0,98). Среди пациентов, принимавших пиоглитазон в течение исследуемого периода, по поводу острого инфаркта миокарда были госпитализированы 161 пациент (1,1%), в то время как среди принимавших росиглитазон – 214 пациентов (1,4%). Это ретроспективное когортное исследование показало, что применение пиоглитазона привело к относительному снижению риска госпитализации больных СД 2 типа по поводу ОИМ на 22% по сравнению с росиглитазоном [14]. Несмотря на то что пиоглитазон и росиглитазон имеют сходное влияние на углеводный обмен, отчетливо проявляются различия в метаболизме липидов. Анализ, проведенный Ч. Герритсом и соавт., показал: пиоглитазон способствовал снижению уровня триглицеридов, в то время как в группе росиглитазона наблюдался рост этого показателя. Кро-

ме того, пиоглитазон способствовал повышению холестерина липопротеинов высокой плотности в большей степени, чем росиглитазон. Исследователи также выявили благоприятные изменения в концентрации и размерах атерогенных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности при применении пиоглитазона. Положительное влияние пиоглитазона на липидный обмен было обнаружено в ходе трехлетнего исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) [15], в котором участвовали 5238 больных сахарным диабетом 2 типа с макрососудистыми осложнениями в анамнезе, получавшие на момент начала исследования диетотерапию и сахароснижающую терапию различными препаратами. Пациенты были рандомизированы на две группы: одна группа дополнительно к существующей терапии получала пиоглитазон в дозе 45 мг, а другая – плацебо. В результате в группе пиоглитазона уровень ЛПВП повысился на 9%, а уровень триглицеридов снизился на 13%. Что особенно интересно, частота смертельных исходов или развития новых макрососудистых осложнений у пациентов на пиоглитазоне снизилась на 10% при небольшом повышении частоты развития сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой (10,8% и 7,5% соответственно). Обобщая, необходимо еще раз отметить, что небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, был связан с росиглитазоном. О развитии каких-либо новых нежелательных явлений при терапии пиоглитазоном не сообщается. При назначении глитазонов следует тщательно обследовать больного и в первую очередь исключить наличие хронической сердечной недостаточности, а у женщин в менопаузе – остеопороз. Учитывая при назначении пиоглитазона все противопоказания, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений. ❁

Небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, был связан с росиглитазоном. О развитии каких-либо новых нежелательных явлений при терапии пиоглитазоном не сообщается. Учитывая все противопоказания при назначении пиоглитазона, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений.

парату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону (Амальвия) и сравнить его с росиглитазоном по параметру сердечно-сосудистого риска. Чарльз Герритс (Charles M. Gerrits) и соавт. [14] провели ретроспективное когортное исследование пациентов, которым терапия сахарного диабета проводилась пиоглитазоном или росиглитазоном. Относительный риск госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) после инициации лечения этими препаратами был оценен с помощью мультивариантного анализа