

Роль синтетического лиганда PPAR γ -росиглитазона в патогенетическом лечении сахарного диабета 2 типа

И.В. Кононенко, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Согласно современным представлениям в основе патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) лежит резистентность периферических тканей (мышечной, жировой и ткани печени) к действию инсулина (инсулинорезистентность), которая сочетается с дефектом секреции инсулина, выраженным в различной степени [34]. Усвоение глюкозы происходит двумя путями: инсулинозависимым и без участия инсулина. Большая часть глюкозы усваивается инсулинонезависимыми тканями (50% мозгом, 25% внутренними органами) и только 25% приходится на инсулинозависимые ткани, в основном на мышцы. Потребление глюкозы тканями в условиях покоя (базальная утилизация глюкозы) соответствует продукции глюкозы печенью и составляет около 2 мг/кг · мин. После инъекции глюкозы поддержание гомеостаза глюкозы зависит от трех основных процессов: 1) секреции инсулина, 2) поглощения глюкозы клетками внутренних органов (печенью, кишечником, мышцами) в ответ на гиперинсулинемию и гипергликемию, 3) подавления продукции глюкозы печенью [11,12].

На долю мышечной ткани приходится 70-80% инсулинообусловленного усвоения глюкозы. Инсулинорезистентность (ИР) мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации (окисление глюкозы и синтез гликогена).

В качестве предполагаемой причины рассматривается наличие рецепторных и пострецепторных дефектов действия инсулина [19]. Среди пострецепторных дефектов выделяют: уменьшение активности β -субъединицы рецепторной киназы (тирозинкиназы); ухудшение внутриклеточного транспорта глюкозы (снижение активности СИР-белков, уменьшение числа глюкозных транспортеров); снижение внутриклеточного метаболизма глюкозы в результате нарушения функции инсулинконтролируемых энзимов – гликогенсинтазы и пируватдегидрогеназы.

Инсулинорезистентность мышечной ткани является наиболее ранним и, возможно, генетически определяемым дефектом, который намного опережает клиническую манифестацию СД 2 типа. Результаты исследований с применением ядерной магнитно-

зонансной спектроскопии (NMR) показали [41], что синтез гликогена в мышцах играет принципиальную роль в инсулинообусловленном усвоении глюкозы, как в норме, так и при СД 2 типа, вместе с тем, нарушение синтеза гликогена является вторичным по отношению к дефектам транспорта и фосфорилирования глюкозы. Обнаружение подобных дефектов у молодых, здоровых потомков больных СД 2 типа с нормальной массой тела позволило высказать предположение, что дефект транспорта и фосфорилирования глюкозы может являться основным первоначальным фактором в развитии СД 2 типа [22].

Нарушение действия инсулина в печени характеризуется отсутствием его ингибирующего влияния на процессы глюконеогенеза, снижением синтеза гликогена в печени, активацией процессов гликогенолиза, что способствует повышению продукции глюкозы печенью [10].

Другим звеном, играющим значительную роль в развитии гипергликемии, является резистентность жировой ткани к действию инсулина, а именно резистентность к антилиполитическому действию инсулина [7]. Неспособность инсулина подавлять окисление липидов приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), что угнетает окисление глюкозы в мышцах. Повышение уровня СЖК приводит к ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы и впоследствии к снижению окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах [20,22]. Таким образом, изменения жирового обмена, а именно метаболизма СЖК способствуют нарушению утилизации глюкозы тканями.

В печени под влиянием СЖК происходит снижение связывания инсулина с рецепторами гепатоцита, что вызывает снижение утилизации инсулина печенью и способствует поддержанию гиперинсулинемии [8]. Избыток СЖК также оказывает активирующее влияние на процессы глюконеогенеза. Влияние СЖК на синтез липопротеидов в печени приводит к повышению образования липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [9].

СЖК нарушают секрецию инсулина β -клетками так как ингибируют активность пируватдегидрогеназы, что ведет к снижению образования АТФ. Длительное повышение уровня СЖК оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки, что описано как эффект липотоксичности, результатом которого является снижение секреторной способности β -клеток [46].

Состояние инсулинорезистентности и высокий риск развития СД 2 типа характерны для лиц с висцеральным, а не с периферическим характером распределения жировой клетчатки. Возможно, это связано с биохимическими особенностями висцеральной жировой ткани: она слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина. В висцеральной жировой ткани отмечено усиление синтеза фактора некроза опухолей, который снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование СИР-белков.

Таким образом, висцеральное ожирение и нарушения липидного метаболизма играют важную роль в патогенезе ИР при СД 2 типа.

Пока β -клетки поджелудочной железы способны вырабатывать достаточное количество инсулина для компенсации перечисленных дефектов и поддерживать состояние гиперинсулинемии, гипергликемия будет отсутствовать. Однако при истощении резервов β -клеток возникает состояние относительной недостаточности инсулина, что проявляется повышением уровня сахара крови и манифестацией диабета.

Тактика лечения СД 2 типа должна быть направлена на нормализацию патогенетических процессов, лежащих в основе заболевания, т.е. на уменьшение инсулинорезистентности и улучшение функции β -клеток.

Препараты сульфонилмочевины на протяжении более 30 лет занимают основное место в лечении СД 2 типа. Действие препаратов этой группы и связано усилением секреции инсулина с повышением уровня циркулирующего инсулина. Они по-прежнему являются препаратами первого выбора, несмотря на факт, что большинство больных СД 2 типа уже имеют гиперинсулинемию. Результаты UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) показали, что препараты сульфонилмочевины теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию β -клеток с течением времени, при этом терапия производными сульфонилмочевины в той или иной степени может ускорять снижение функции β -клеток [39, 48] (рис. 1).

Сопряженное изменение углеводного и жирового обмена при СД 2 типа и инсулинорезистентности изучается в связи с открытием ядерных рецепторов PPAR γ и синтезом синтетических лигандов PPAR γ — тиазолидиндионов (глитазонов).

Механизм действия глитазонов

Глитазоны представляют новый класс препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину и доказавших свою эффективность в лечении СД 2 ти-

па [8]. Лекарственные средства этой группы (троглитазон, пиоглитазон, росиглитазон) являются синтетическими лигандами ядерных рецепторов γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ). Ядерный рецептор PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) относится к семейству ядерных гормональных рецепторов, играющих роль транскрипционных факторов. Рецептор PPAR γ преимущественно экспрессируется в жировых клетках и в моноцитах, меньше в скелетных мышцах, печени, почках [37].

Активация PPAR γ повышает экспрессию генов, ответственных за усвоение жирных кислот клетками, синтез и накопление триглицеридов, результатом чего является снижение уровня свободных жирных кислот в крови.

Препарат Авандия (росиглитазона малеат) представляет собой синтетический агонист рецепторов PPAR γ [53]. Данное соединение обладает липофильными свойствами и способностью проникать через клеточную мембрану и связываться с ядерным рецептором. Способность связываться с рецепторами ядра коррелирует с дозой препарата. В сравнении со своими предшественниками (пиоглитазоном, троглитазоном) росиглитазон обладает несравненно более высоким связующим средством с PPAR γ рецептором (в 40-100 раз выше). Активация PPAR γ изменяет экспрессию генов, вовлеченных в такие метаболические процессы, как адипогенез, передача инсулинового сигнала, транспорт глюкозы [27, 30], что приводит к снижению резистентности тканей к действию инсулина в клетках-мишенях (рис. 2).

Одним из основных свойств росиглитазона как синтетического агониста PPAR γ рецепторов является способность влиять на метаболизм липидов. В жировой ткани действие росиглитазона приводит к торможению процессов липолиза, к накоплению триглицеридов, результатом чего является снижение уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови.

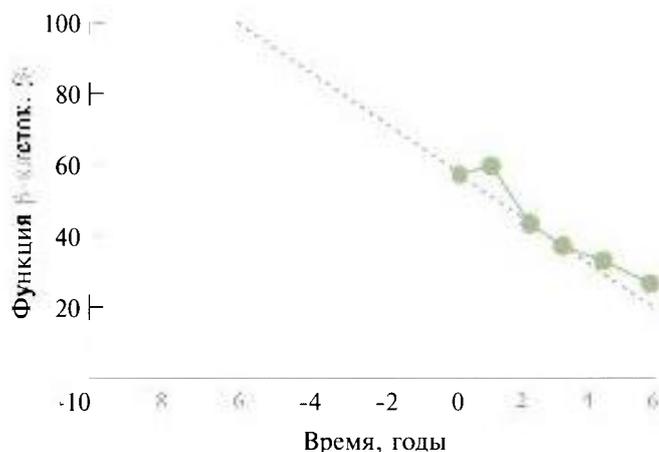


Рис. 1. Прогрессирующее снижение функции β -клеток по данным UKPDS.



Рис. 2. Снижение инсулинорезистентности в тканях-мишенях при приеме Авандии.

Росиглитазон также снижает синтез и активность фактора некроза опухолей- α , что приводит к снижению процессов липолиза в жировой ткани и также уменьшает поступление свободных жирных кислот в плазму. Снижение уровня СЖК в плазме является одним из основных эффектов росиглитазона (Авандии). В свою очередь снижение уровня СЖК в плазме способствует усилению процессов поглощения глюкозы мышцами и уменьшает глюконеогенез, способствует улучшению передачи инсулинового сигнала. Поскольку СЖК оказывают липотоксическое действие на β -клетки, их снижение улучшает функцию последних (рис. 3).

Росиглитазон оказывает влияние на дифференцировку преадипоцитов, что приводит к увеличению доли более мелких, но более инсулинчувствительных клеток, имеющих большее число инсулиновых рецепторов и глюкозных транспортеров и более низкую активность процессов липолиза. *In vivo* и *in vitro* росиглитазон уменьшает экспрессию лептина, влияя таким образом опосредованно на массу жировой ткани [43]. Росиглитазон способствует дифференцировке более термогенетически активной бурой жировой ткани, а также подкожного жира [37].

Росиглитазон (Авандия) способен увеличивать экспрессию и транслокацию глюкозного транспортера GLUT4 на поверхности адипоцита в ответ на действие инсулина [54]. Авандия также усиливает действие инсулина, направленное на подавление продукции глюкозы в печени. Оба эти процесса способствуют снижению циркулирующего уровня глюкозы.

Росиглитазон улучшает утилизацию глюкозы в

мышцах. Этот эффект может являться результатом как прямого, так и опосредованного действия препарата. Угнетение процессов липолиза в жировой ткани приводит к снижению уровня СЖК, что в свою очередь улучшает транспорт глюкозы в мышечных клетках и повышает чувствительность тканей к инсулину.

Глитазоны также способствуют снижению накопления триглицеридов и диацилглицеролов в мышечной ткани, что улучшает передачу инсулинового сигнала. Глитазоны оказывают и прямое воздействие на процессы передачи инсулинового сигнала [23, 51]. Как известно, у больных СД 2 типа наблюдается нарушение инсулинстимулированной активности фосфатидилинозитол-3-киназы инсулинового рецептора в мышцах. В сравнительном исследовании было показано, что на фоне терапии троглитазоном инсулинстимулированная активность фосфатидилинозитол-3-киназы возросла почти в 3 раза. На фоне же терапии метформином изменения активности данного фермента не наблюдалось. Было показано, что влияние троглитазона на фосфоинозитол-3-киназу ассоциируется с $46 \pm 22\%$ увеличением содержания p110 β каталитической субъединицы фосфоинозитол-3-киназы. Инсулинстимулированная активность Akt также возрастала после лечения троглитазоном и оставалась неизменной после приема метформина. Белковая экспрессия других ключевых молекул передачи инсулинового сигнала (IRS-1, p85 subunit of PI 3-kinase) оставалась в обоих случаях неизменной. Возможно, что данный эффект глитазонов связан с их непосредственным влиянием на экспрессию соответствующих генов [31].

Таким образом, наблюдаемое при лечении глитазонами повышение чувствительности к инсулину может быть обусловлено усилением активности фосфоинозитол-3-киназы, т.е. влиянием на процессы передачи инсулинового сигнала в скелетных мышцах.



Рис. 3. Эффекты Авандии, связанные со снижением уровня свободных жирных кислот.

Активация же фосфатидилинозитол-3-киназы является звеном сигнального пути, стимулирующего транслокацию GLUT-4 из цитозоля в плазматическую мембрану, а, следовательно, и трансмембранный перенос глюкозы в мышечные и жировые клетки.

В исследованиях на животных показано, что росиглитазон предотвращает развитие инсулинзависимого СД у мышей [2,3]. У крыс с СД и ожирением и получавших росиглитазон отмечалось сохранение массы и функции β -клеток, в то время, как в группе контроля (без росиглитазона) наблюдалось значительное нарушение структуры β -клеток и снижение их массы почти в 2 раза. Это позволило предположить, что росиглитазон обладает защитным эффектом в отношении β -клеток, препятствует гибели β -клеток путем усиления их пролиферации.

Фармакокинетика росиглитазона (Авандии)

Биологическая доступность Авандии составляет 99%. Пик концентрации в крови наблюдается через 1 час после приема, уровень максимальной концентрации в крови пропорционален дозе препарата (0,2-20 мг). Усвоение препарата, а также максимальная возможная концентрация в крови не зависят от времени приема пищи, препарат может применяться как до, так и после еды. 99,8% препарата связывается с белками крови, в основном с альбуминами. Метаболиты препарата циркулируют в форме сульфата и глюкуроида и не вносят вклад в фармакологическое действие препарата. Метаболиты выводятся с мочой (75%) и через желудочно-кишечный тракт (23%). Период полужизни Авандии составляет 3-4 ч, однако продолжительность фармакологического действия определяется периодом полужизни веществ, активируемых при активации PPAR γ рецепторов, например GLUT4 или липопротеиновой липазы. Демографические факторы (раса, курение) не оказывают влияние на фармакокинетику препарата [42].

Вторая и третья фаза клинических испытаний препарата включала 25 двойных слепых исследований с использованием росиглитазона в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами, производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином. Период лечения составлял от 8 до 52 нед.

В качестве монотерапии эффективность препарата была установлена в двух многоцентровых двойныхслепых, плацебоконтролируемых исследованиях, продолжавшихся 26 нед. [25,32]. В первом исследовании 493 больных СД 2 типа в возрасте от 36 до 81 года были рандомизированы и получали Авандию (препарат компании «Glaxo SmithKlin») в дозировке 2 или 4 мг два раза в сутки или плацебо. Первоначально 27% больных находились на диете, остальные получали ПССП, в основном производные сульфонилмочевины. Средняя продолжительность заболевания составила 5 лет. В сравнении с плацебо в группе больных, получающих Авандию по 2 или 4

мг два раза в сутки отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c на 1,2 и 1,5% через 26 нед. В исследовании, включавшем 907 больных СД 2 типа, терапия росиглитазоном в дозировке 4 или 8 мг/сут достоверно снижала гипергликемию в сравнении с плацебо как при однократном, так и при приеме 2 раза в сутки [15].

Препарат Авандия является эффективным как у больных СД 2 типа с избыточной массой тела, так и при нормальной массе тела [9]. Препарат является эффективным и хорошо переносимым и у пожилых больных СД 2 типа (старше 65 лет) [5].

При приеме Авандии в качестве монотерапии наблюдается снижение не только базальной гликемии, но и постпрандиальной, при этом, что несомненно важно, не отмечалось увеличение постпрандиальной гиперинсулинемии.

Авандия рекомендована в качестве монотерапии для лечения СД 2 типа при неэффективности немедикаментозных средств (диеты и физических нагрузок).

Интересны данные, указывающие на более стойкий гипогликемический контроль при приеме Авандии. В двойном слепом, активноконтролируемом исследовании, включавшем 587 больных, пациенты получали в виде монотерапии глибенкламид или Авандию (в дозе 4 или 8 мг/сут) [7]. Значительное снижение показателей HbA1c и гликемии натощак было получено и в группе больных, получавших Авандию, и в группе получавших глибенкламид. Однако к 52-й неделе в группе больных, получавших глибенкламид отмечено ухудшение состояния углеводного обмена (рис. 4). Эффект, полученный при приеме Авандии 8 мг/сут (гликемия натощак), сохранялся на протяжении всех 52 нед. В другом исследовании было показано, что достигнутый при монотерапии росиглитазоном (8 мг/сут) уровень HbA1c сохранялся неизменным в течение 30 мес.

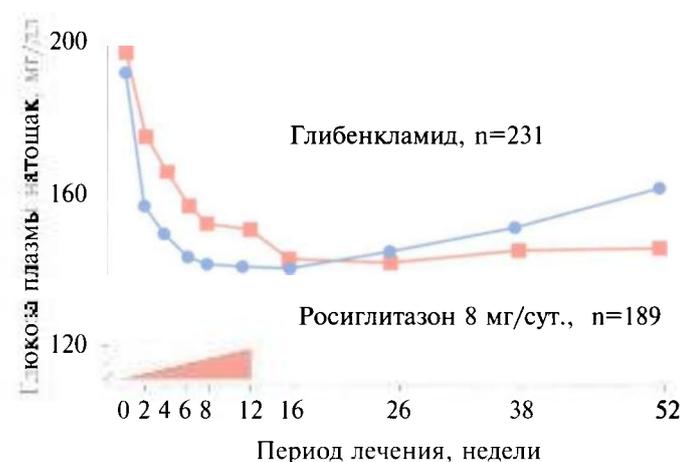


Рис. 4. Динамика снижения глюкозы плазмы натощак у больных СД 2 типа, получавших росиглитазон, в сравнении с глибенкламидом.

Авандия может использоваться и в **комбинированной терапии** с другими антидиабетическими препаратами, например с производными сульфонилмочевины и метформином.

Комбинация Авандии и метформина является эффективной и целесообразной при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии. Оба препарата обладают сахароснижающим и гиполлипидемическим действием, однако механизм действия росиглитазона и метформина различен [13]. Росиглитазон (Авандия), прежде всего, усиливает инсулинообусловленное усвоение глюкозы в скелетных мышцах. Действие же метформина направлено на подавление синтеза глюкозы в печени. Как было показано в исследованиях, именно глитазоны (трогитазон), а не метформин способны увеличивать более чем в 3 раза активность фосфоинозитол-3-киназы, одного из основных ферментов передачи инсулинового сигнала. Помимо этого, добавление Авандии к терапии метформином приводит к значительному улучшению функции β -клеток (в сравнении с терапией метформином) [55]. Проведенные исследования показали, что добавление Авандии в дозе 4 или 8 мг/сут к метформину (при неэффективности последнего в дозе 2,5 мг/сут) позволило через 26 недель значительно улучшить состояние углеводного обмена: уровень глюкозы натощак снизился на 40 и 60% (в зависимости от дозы Авандии) в сравнении с исходными значениями. При этом достигнутый эффект сохраняется в течение длительного времени (более 2 лет), что также имеет большое значение.

Комбинация Авандии с производными сульфонилмочевины позволяет воздействовать на два основных звена в патогенезе СД 2 типа: усиливать секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины) и повышать чувствительность тканей к действию инсулина (Авандия). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами добавление Авандии в дозе 2 или 4 мг/сут. к производным сульфонилмочевины приводило к значительному снижению как гликемии натощак, так и уровня HbA_{1c}, в сравнении с приемом только производных сульфонилмочевины [17]: в среднем показатели глюкозы плазмы натощак снизились на 17,1% и 37,7 мг/дл (соответственно дозе Авандии 2 и 4 мг/сут) и HbA_{1c} на 0,5 и 0,9% соответственно. В другом международном исследовании добавление к препаратам сульфонилмочевины Авандии в дозе 2 мг 2 раза в сутки привело к снижению HbA_{1c} через 26 нед. с 9,05 до 7,92%. Достигнутое улучшение гликемического контроля (при добавлении Авандии к производным сульфонилмочевины) сохранялось в течение как минимум 24 мес.

Результаты проведенных исследований до и после добавления Авандии к производным сульфонилмоче-

вины, включавших ОГТТ, двуступенчатый эугликемический клемп-метод с использованием 3-[3H] глюкозы, свидетельствуют о значительном снижении уровня СЖК как натощак, так и в ходе ОГТТ ($p < 0,01$), о значительном снижении продукции глюкозы печенью и об увеличении общего усвоения глюкозы уже через 1 нед. после добавления Авандии [28].

Комбинация росиглитазона и инсулина на сегодняшний день одобрена и рекомендована к применению во многих странах, в том числе и в России. Эффективность росиглитазона в комбинации с инсулином была доказана в нескольких исследованиях [40]. Вместе с тем, результаты ряда исследований свидетельствуют об усилении проявления хронической сердечной недостаточности у больных СД 2 типа, получавших инсулин, при добавлении к терапии росиглитазона, что требовало более частых обращений к врачу и коррекции проводимой терапии [29, 33]. Наиболее часто наблюдалось появление отеков нижних конечностей. FDA указывает на необходимость более тщательного контроля состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью при добавлении росиглитазона к инсулинотерапии. Глитазоны противопоказаны больным с хронической сердечной недостаточностью III и IV класса (NHYA).

Исследование чувствительности к инсулину с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа показало, что монотерапия Авандией снижает инсулинорезистентность на 91% через 16 нед. лечения. При лечении Авандией наблюдается улучшение функции β -клеток у больных СД 2 типа как при моно-, так и при комбинированной терапии, при этом наблюдается уменьшение соотношения проинсулин/иммунореактивный инсулин. При приеме Авандии наблюдается снижение уровня эндогенного инсулина, т.е. наблюдается нормализация гиперинсулинемии [28].

Влияние росиглитазона на различные компоненты метаболического синдрома

Помимо влияния на углеводный обмен, росиглитазон (Авандия) воздействует на другие компоненты метаболического синдрома и тем самым потенциально снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Одним из основных компонентов метаболического синдрома является гиперлипидемия, а именно повышение уровня ЛПНП, ТГ и снижение ЛПВП. Снижение фракции ЛПВП₂ (HDL₂) ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Прием Авандии сопровождается улучшением липидного профиля и тем самым снижает риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. При приеме Авандии **значительно увеличивается уровень ЛПВП**,

устойчиво высокие значения которых сохраняются и через 100 нед. приема препарата; при этом наблюдается снижение соотношения общего ХС/ХС ЛПВП. Через 8 нед. приема Авандии по 4 мг/сут отмечается повышение фракции ЛПВП2 на 20% [4]. Начало приема Авандии сопровождается некоторым повышением уровня ХС ЛПНП. Данные изменения сохраняются, как правило, в течение 3 мес., затем уровень ЛПНП снижается. Происходит изменение состава ЛПНП, в сторону более крупных менее атерогенных частиц.

Авандия может применяться в комбинации со статинами. Добавление аторвастатина к Авандии для лечения дислипидемии у больных СД 2 типа приводило к снижению уровня ЛПНП на 40%, при этом положительное влияние Авандии на ЛПВП сохранялось [44].

Влияние Авандии на ТГ проявляется только при очень высоких уровнях последних. Так, у пациентов с уровнем ТГ выше 400 мг/дл прием Авандии в дозе 4 мг и 8 мг/сут приводил к их снижению до 132 и 98 мг/дл соответственно. В остальных случаях при умеренной гипертриглицеридемии прием Авандии не оказывал влияния на уровень ТГ.

Висцеральное ожирение также является одним из компонентов метаболического синдрома и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Прием росиглитазона сопровождается некоторой прибавкой массы тела, однако, как показали результаты магнитнорезонансной томографии, происходит увеличение подкожножировой клетчатки и уменьшение абдоминального жира. Результаты проведенного параллельно с этим эуликемического клэмп-метода с использованием 3Н-глюкозы (что позволяет выделить и оценить продукцию глюкозы печенью) свидетельствуют о повышении усвоения глюкозы тканями и о снижении инсулинорезистентности клеток печени и мышц [6, 26].

Влияние Авандия на риск развития атеросклероза

Существует множество доказательств того, что факторы воспаления играют определенную роль в развитии атеросклероза [38]. Повышение уровня таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (CRP), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) и др. ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [1, 14, 47]. Рецепторы PPAR γ присутствуют во всех клетках сосудистой стенки и участвующих в развитии атеросклероза: в эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов (VSM), моноцитах и макрофагах. PPAR γ лиганды ингибируют дифференцировку, пролиферацию и миграцию всех видов клеток. PPAR γ лиганды ингибируют рост и миграцию VSM клеток путем остановки клеточного цикла в G1 фазу. Они также ингибируют два процесса, необходимые для движе-

ния VSM клеток: миграцию, индуцированную хемотрактантами (как, platelet-derived growth factor (PDGF)), и продукцию матриксной металлопротеиназы (MMP) [16]. Помимо ингибирования миграции моноцитов, индуцированной monocyte chemoattractic protein (MCP)-1, PPAR γ лиганды ингибируют экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках (VCAM-1), что приводит к снижению адгезии моноцитов на эндотелиальных клетках и уменьшению воспалительного действия макрофагов [21].

Авандия оказывает положительное влияние на факторы воспаления и тем самым снижает риск развития и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Маркеры воспаления и факторы риска, регулируемые PPAR-рецепторами	
PPAR- γ	PPAR- γ
С-реактивный протеин	С-реактивный протеин
Эндотелин-1	Матрикс металлопротеиназа-9
Фибриноген	Monocyte chemoattractic protein-1
Интерлейкин-6	Ингибитор активатора плазминогена-1
	Фактор некроза опухоли- α

В сравнении с плацебо прием Авандии в дозе 4 мг/сут приводит к снижению уровня CRP на 30% [18]. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что PPAR γ -лиганды оказывают протективное воздействие при повреждении эндотелия, т.е. способны ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Это свойство глитазонов может быть полезно для предотвращения гиперплазии и стеноза после хирургических вмешательств на сосудах (для предупреждения рестеноза) (рис. 5) [52].

Действие Авандии, направленное на преодоление инсулинорезистентности и улучшение функции β -клеток, приводит не только к поддержанию удовлетворительного гликемического контроля, но и предотвращает прогрессирование заболевания, дальнейшее снижение функции β -клеток и прогрессирование макрососудистых осложнений. Оказывая воздействие практически на все компоненты мета-

Сосудистопротективный эффект глитазонов



Рис. 5. Глитазоны ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

болического синдрома, Авандия потенциально снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Авандия также снижает уровень факторов, играющих важную роль в процессах атерогенеза и тромбообразования, таких как активатор ингибитора плазминогена-1 и факторов воспаления.

Клиническая безопасность и переносимость Авандии.

В различных клинических исследованиях более чем 5300 больных получали Авандию как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Около 3000 пациентов получали препарат как минимум в течение 1 года и 2000 в течение 2-х лет. Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость и безопасность Авандии [24]. На сегодняшний день около 2 млн. больных СД 2 типа получают Авандию.

Прием Авандии, как и прием других глитазонов, сопровождался умеренной прибавкой массы тела, однако при этом также отмечалось улучшение гликемического контроля. В среднем при приеме Авандии 4 мг/сут масса тела увеличилась к 52-й неделе на 1,75 кг и на 2,95 кг (возможно от 1 до 4 кг) при приеме 8 мг/сут. [42]. При приеме Авандии в комбинации с метформином прибавка массы тела была, как правило, меньше. Наблюдалось увеличение массы подкожножировой клетчатки. Задержка жидкости составляла около 0,5 кг.

У небольшого числа больных прием Авандии сопровождался развитием анемии и отеками. В двойном-слепом исследовании анемия наблюдалась у 1,9% больных, получавших Авандию, у 0,7% — получавших плацебо, у 0,6% — получавших производные сульфонилмочевины и у 2,2% больных, принимавших метформин. Отеки наблюдалась у 4,8% получавших Авандия, у 1,3% — плацебо, 1,0% — производные сульфонилмочевины и у 2,2% больных, принимавших метформин. Во всех случаях эти изменения были слабо выраженными и, как правило, не требовали отмены препарата.

Авандия и другие глитазоны, особенно в комбинации с инсулином, могут вызывать задержку жидкости и приводить к усилению проявлений сердечной недостаточности. Противопоказанием для комбинации Авандии с ПССП является тяжелая сердечная недостаточность (класс III-IV по NYHA).

Комбинация Авандии с другими пероральными сахароснижающими препаратами, такими как про-

изводные сульфонилмочевины, метформин, не приводит к повышению частоты гипогликемических состояний, случаев лактацидоза и диспептических расстройств.

Авандия не оказывает гепатотоксического действия [45]. В контролируемом исследовании доля больных, у которых наблюдалось повышение уровня АЛТ более, чем в 3 раза в группе больных, принимавших Авандию была такой же (0,2%) как и в группе, принимавших плацебо (0,2%), и была несколько ниже, чем в группе больных, получавших метформин или производные сульфонилмочевины (0,5%). Однако повышение уровня АЛТ более чем в 2,5 раза является протиповоказанием для назначения Авандии. Увеличение активности АЛТ на фоне лечения более чем в 3 раза требует прекращения дальнейшего приема препарата. Авандию следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Рекомендуемая начальная доза Авандии составляет 4 мг один раз в день. При отсутствии желаемого эффекта доза препарата может быть увеличена до 8 мг/сут. Авандия может приниматься как вместе с едой, так и между приемами пищи один или два раза в день. При приеме дозы 4-8 мг/сут уровень глюкозы понижается постепенно, максимальный эффект развивается через 6-8 недель.

Можно заключить, что:

- Росиглитазон (Авандия) обеспечивает значительное снижение глюкозы плазмы натощак, HbA_{1c} и уровня постпрандиальной гликемии.
- Достигнутая компенсация углеводного обмена сохраняется длительное время.
- Росиглитазон эффективен в качестве монотерапии и в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и с инсулином, как при однократном, так и при двукратном приеме вне зависимости от приема пищи.
- Росиглитазон эффективен как у больных СД 2 типа, имеющих ожирение, так и без ожирения.
- Росиглитазон улучшает функцию бета-клеток и тем самым способен замедлять прогрессирование заболевания.
- Воздействуя практически на все компоненты метаболического синдрома, росиглитазон способен снижать риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Albert M.A., Ridker P.M. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. // *Current Cardiology Reports*. – 1999. – V.1. – P. 99-104.
- Beales P., Liddi R., Giorgini A. et al. Troglitazone prevents insulin dependent diabetes in the non-obese diabetic mouse. // *Eur J Pharmacol*. – 1998. – Vol. 357. – P. 221 – 225.
- Beales P., Rosignoli G., Liddi R. et al. Rosiglitazone reduces diabetes incidence in the NOD mouse. // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2000. -Vol. 50 (Suppl. 1). – P. 1518.
129. Brunzell J., Cohen B.R., Kreider M. et al. Rosiglitazone favorably affects LDL-C and HDL-C heterogeneity in type 2 diabetes. // *Diabetes*. – 2001. – V. 50 (Supplement 2). A141.
5. Beebe K.L., Patel J. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients > 65 years with type 2 diabetes. // *Diabetes*. – 1999. – V.48 (Supplement 1). A111.
6. Banerji M., Lebovitz H.E., Dugbartey M. Rosiglitazone selectively increases subcutaneous but not visceral adipose tissue mass in type 2 diabetes

- mellitus. // *Diabetes*. – 2001. – V.50 (Supplement 2). A90
7. Charbonnel B., Lonnqvist F., Jones N.P. et al. Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic patients. // *Diabetes*. – 1999. – V. 48 (Supplement 1). A114-A115.
 8. Clifford J Bailey, Caroline Day. Thiazolidinediones today. // *Br J of Diabetes Vasc Dis*. – 2001. – Vol.1 Is.1. – H.7-13.
 9. Cranmer H., Jones N.P., Patwardhan R. Rosiglitazone is effective in both obese and non-obese patients with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. – 1999. – V. 42 (Supplement 1). A228.
 10. DeFronzo R.A.: Pathogenesis of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* – 1992; – 35; – P.389 – 397.
 11. DeFronzo R.A. Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 667-687.
 12. DeFronzo R.A, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. // *J Clin Invest*. – 1985. -Vol.76. – P. 149-155.
 13. Fonseca V.A., Biswas N., Salzman A. Once-daily rosiglitazone (RSG) in combination with metformin (MET) effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes*. 1999. V. 48 (Supplement 1). A100.
 14. Freed M., Fuell D., Menci L. et al. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity and tPA in patients with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. – 2000. – V. 43 (Supplement 1). A267.
 15. Grunberger G., Weston W.M., Patwardhan R. et al. Rosiglitazone once or twice daily improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes*. – 1999. – V. 48 (Supplement 1). A102.
 16. GlaxoSmithKline. Data on file. 2001.
 17. Gomis R., Jones N.P., Vallance S.E. et al. Low-dose rosiglitazone provides additional glycemic control when combined with sulfonylureas in type 2 diabetes (T2D). // *Diabetes*. – 1999. – V. 48 (Supplement 1). A63.
 18. Greenberg A., Haffner S., Weston W. et al. Rosiglitazone reduces C-reactive protein, a marker of systemic inflammation in type 2 diabetic patients. // *Diabetologia*. – 2001. – V. 44 (Supplement 1). A222.
 19. Haring H.U.: Molecular biology of insulin action and resistance. In: E. Standl (Ed.): Perspectives of the hyperinsulinaemia/insulin resistance syndrome in NIDDM: From pathophysiology to clinical implications. MMV Medizin Verlag, Munchen -1990. – V.9 – P.20.
 20. Hennes M.M., Shrago E., Kissebah A.: Receptor and postreceptor effects of free fatty acids (FFA) on hepatocyte insulin dynamics. *Int. J. Obesity* – V.14 – 1990 – P.831 – 41
 21. Hsueh WA, Law RE. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1891-1895
 22. Insulin Resistance. Edited by Gerald M.Reaven. 1999. Humana Press. Chapter 9. 170-173.
 23. Kim Y.-B., Ciaraldi T.P., Kong A. et al. Troglitazone but not metformin restores insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity and increases p110b protein levels in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. // *Diabetes*. – Feb 2002. – V. 51.
 24. Kreider M., Miller E., Patel J. Rosiglitazone is safe and well tolerated as monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). // *Diabetes*. – 1999. – V. 48 (Supplement 1). A117.
 25. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – V. 86. – P.280-288.
 26. Miyazaki Y et al. *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002 – V.87 – P.2784-2791
 27. Miyazaki Y., Matsuda M., Mahankali A. et al. Mechanisms of glucose-lowering effect by rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes* – 2001 – V. 50 (Supplement 2). A126.
 28. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. // *Diabetes Care* – 2001 – V. 24(4) – P. 710-719.
 29. Marceille J.R., Goins A.J., Soni R. et al. Chronic heart failure – related interventions after starting rosiglitazone in patients receiving insulin. // *Pharmacotherapy* – 2004 – V.24(10) – P. 1317-1322.
 30. Oakes N.D., Kennedy C.J., Jenkins A.B. et al. A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucose regulation in the rat. // *Diabetes*. – 1994. – V. 43. – P. 1203-1210.
 31. Park K.-S., Ciaraldi T.P., Abrams-Carter L. et al. Troglitazone regulation of glucose metabolism in human skeletal muscle cultures from obese type II diabetic subjects. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1998. – V. 83. – P.1636-1643.
 32. Philips L.S., Grunberger G., Miller E. et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in with type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. – 2001. – V. 24. – P.308-315.
 33. Page R.L. II, Gozansky W.S., Ruscin J.M. Possible heart failure exacerbation associated with rosiglitazone and literature review. // *Pharmacotherapy*. – 2003. – V. 23(7). – P. 945-954.
 34. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol.20. – P. 219-220
 35. Reaven G.M. The fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38. – P. 3 – 13.
 36. Reaven G.M.: Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37; 1595-1607.
 37. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. // *Ann. Rev. Dev. Biol*. – 2000. – V.16. – P.145-171.
 38. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – V. 340. – P. 115-126.
 39. Rachman J., Payne M.J., Levy J.C. et al. Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and beta-cell function in response to sulfonylurea or insulin therapy in NIDDM. // *Diabetes Care*. – 1998. – V.21. – P.810-816.
 40. Raskin P., Dole J.F., Rappaport E.B. Rosiglitazone improves glycemic control in poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes (T2D). // *Diabetes*. – 1999. – V. 48 (Supplement 1). A94.
 41. Shulman G.L., Rothman D.L., Jue T. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. – 1990. – V.322 – P.223-228.
 42. SmithKline Beecham. Avandia prescribing information. 2001.
 43. Spiegelman B.M. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. // *Diabetes*. – 1998. – V.47. – P. 507-514.
 44. Stewart M., Jones N.P., Kreider M. et al. Combined effects of rosiglitazone and atorvastatin on the dyslipidemia associated with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. 2001. V. 44 (Supplement 1). A222.
 45. Salzman A., Patel J. Rosiglitazone therapy is not associated with hepatotoxicity. // *Diabetes*. 1999. V. 48 (Supplement 1). A95.
 46. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44. – P. 863-870.
 47. Uemura S., Matsushita H., Li W. et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. // *Circulation Research*. – 2001. – V.88. – P. 1291-1298.
 48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes*. – 1995. – V.44. – P. 1249-1258.
 49. Vongthavaravat V., Bernardo L.W., Jorge N.W. et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. // *Curr Med Res Opin*. – 2002. – V.18(8). – P. 456-461.
 50. Werner A.L., Travaglini M.T. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. // *Pharmacotherapy*. – 2001. – V. 21(9). – P. 1082-1099.
 51. Yoshinori Miyazaki, Helen He. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52 (8). – P. 1943-1950.
 52. Yoshimoto T et al. Atherosclerosis. – 1999. – V.145 – P.333-340.
 53. Young P.W., Buckle D.R., Cantello B.C. et al. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BPL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferators-activated receptor gamma. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1998. – V. 284. – P. 751-759.
 54. Young P.W., Cawthorne M.A., Coyle P.J. et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. // *Diabetes*. – 1995. – V.44. – P.1087-1092.