

Тиазолидиндионы: польза или риск?

А.С. Северина

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Тиазолидиндионы (ТЗД) или «глитазоны» были впервые предложены в качестве препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2) в 1996 г. Механизмом их действия является увеличение чувствительности к инсулину, т. е. воздействие на один из ключевых компонентов патогенеза СД 2 – инсулинорезистентность.

Механизм действия тиазолидиндионов

Воздействие на инсулинорезистентность

В целом глитазоны улучшают действие инсулина в мышцах, жировой ткани и печени, воздействуя на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ). Рецепторы PPAR γ экспрессируются преимущественно в адипоцитах, клетках кишечника и макрофагах, при очень низкой экспрессии в других тканях. Активация этих рецепторов под действием глитазонов приводит к увеличению неокислительного распределения глюкозы, за счет экспрессии и транслокации на поверхности клеток печени и мышц транспортеров глюкозы GLUT-1 и 4, улучшению метаболизма триглицеридов и изменению метаболизма свободных жирных кислот, а именно увеличению их поглощения, а также отложению преимущественно в подкожной, а не в висцеральной жировой ткани, что само по себе оказывает влияние на состояние чувствительности к инсулину [15]. В результате влияния ТЗД на липидный обмен обнаруживаются снижение содержания жировой ткани в печени до 45%, что также способствует снижению инсулинорезистентности. Кроме того, еще одним из эффектов ТЗД является непосредственное улучшение секреции инсулина, предположительно за счет уменьшения апоптоза β -клеток, облегчения их пролиферации, а также уменьшения воздействия окислительного стресса и воздействия свободных жирных кислот.

Воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска

ТЗД обладают рядом других полезных свойств в отношении различных факторов сердечно-сосудистого риска. В частности, ТЗД снижают экспрессию провоспалительных маркеров посредством подавления пути NF- κ B, ингибирования продукции TNF- α и ряда других механизмов и др. (таблица) [9].

Таблица

Эффекты тиазолидиндионов на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	
Фактор риска ССЗ	Влияние терапии глитазонами
Гипергликемия	Снижение HbA1c
Гипертония	Снижение АД
Дислипидемия	Снижение уровня триглицеридов. Повышение уровня холестерина ЛПВП. Увеличение размера частиц ЛПНП (менее атерогенные частицы)
Маркеры воспаления	Снижение уровня С-реактивного белка. Снижение количества лейкоцитов. Снижение уровня фибриногена. Снижение активности матриксной протеиназы-9. Снижение уровня фактора некроза опухолей- α
Маркеры повышенного тромбообразования	Снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1. Снижение агрегации тромбоцитов

Таким образом, зная известные потенциальные действия ТЗД логично ожидать полезный эффект глитазонов в отношении как профилактики, так и лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Для изучения более точных механизмов и возможных областей применения препаратов этой группы проводились и продолжают проводиться многочисленные клинические исследования.

Преимущества применения тиазолидиндионов для профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений

Воздействие на инсулинорезистентность

В исследовании DPP (Diabetes Prevention Project) было показано, что ТЗД снижают риск развития СД на 58%. В исследовании TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) было показано, что применение ТЗД в качестве профилактического средства снижает риск развития СД на 56%. В исследовании DREAM (The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) при лечении более 5000 пациентов с пре-диабетом было обнаруже-

но снижение риска манифестирования СД 2 у таких пациентов приблизительно на 60%, т. е. лечение 1000 пациентов розиглитазоном предотвратит 144 новых случая СД 2, однако подобное снижение будет сопровождаться 4–5 дополнительными случаями развития сердечной недостаточности [4]. Среди исследований препаратов из группы ТЗД можно отметить исследование ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), которое представляет собой рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах с оценкой эффективности длительной монотерапии розиглитазоном, глибуридом или метформином в максимальных эффективных суточных дозах. В этом исследовании было показано, что при лечении розиглитазоном длительность проведения эффективной монотерапии, т. е. продолжительность лечения до того, как применение одного конкретного препарата становится неэффективным, была больше, чем при лечении другими исследуемыми препаратами [18].

Воздействие на риск сердечно-сосудистых событий

Для оценки эффективности ТЗД в качестве профилактических препаратов для предотвращения ССЗ при СД было проведено исследование PROactive (The PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), включавшее 5238 пациентов с СД 2 с макрососудистыми заболеваниями в анамнезе, получавших лечение диетой, ПССП или комбинированной терапией [3]. Результаты исследования показали, что добавление 45 мг пиоглитазона на протяжении 3 лет уменьшает частоту смертельных исходов и развития новых макрососудистых событий на 10%, снижает абсолютный риск их развития на 2%, HbA1c – на 0,5%, АД – на 3 мм рт. ст., уровень триглицеридов – на 13%, повышает уровень ЛПВП – на 9%. При оценке показателей, отражающих безопасность применения препарата было получено увеличение частоты развития сердечной недостаточности (СН) в группе пиоглитазона (10,8% по сравнению с 7,5% для плацебо), прибавка массы тела в среднем на 3,6%, которая, однако, не повлияла на частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По результатам исследования PROactive были сформулированы клинические указания, согласно которым положительного эффекта терапии ТЗД на частоту развития ССЗ можно ожидать у пациентов с СД 2 европеоидной расы с ССЗ в анамнезе, субкомпенсацией углеводного обмена, субоптимальным уровнем АД и холестерина ЛПНП и с отсутствием в анамнезе сердечной недостаточности. Таким образом, результаты исследования PROactive уже вносят некоторые ограничения в рекомендации по назначению ТЗД строго определенной группе пациентов с СД [14]. Однако даже после тщательной и всесторонней оценки результатов исследования PROactive остается ряд нерешенных вопросов, для получения ответов на которые требуется проведение дополнительных

исследований заранее определенного дизайна. Так, в частности, не до конца ясно, снижают ли ТЗД смертность от ССЗ как таковую, способствует ли назначение препаратов этой группы пациентам с СД 2, но без каких-либо сосудистых осложнений профилактике их развития, воздействие на какой из ФР развития ССЗ является наиболее значимым и др. [14].

Среди наиболее новых возможных механизмов действия ТЗД интересными представляются результаты ряда экспериментальных исследований, показывающие, что применение ТЗД улучшает процесс ремоделирования ЛЖ и восстановления после ишемии и реперфузии, причем это кардиопротективное действие обусловлено преимущественно не сахароснижающим эффектом ТЗД, а различными антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, а также блокадой кальцийзависимых каналов [11].

В целом предполагают, что при получении результатов продолжающихся в настоящее время ряда клинических исследований глитазоны будут внесены в схему стандартной терапии для снижения риска ССЗ при СД наряду с такими препаратами, как аспирин, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина 2 и статины.

Возможные неблагоприятные эффекты терапии тиазолидиндионами

Несмотря на преимущества терапии глитазонами, указанные выше, у многих клиницистов остаются сомнения по поводу целесообразности такого широкого применения глитазонов, медицинские сообщества всего мира до настоящего времени не могут прийти к какому-либо одному определенному мнению относительно эффективности и безопасности применения ТЗД. Одним из спорных моментов является отсутствие данных о безопасности длительного применения ТЗД. Так, в США глитазоны назначают приблизительно в течение последних 8 лет, что дает в активе более 10 миллионов пациенто-лет применения этой группы препаратов, однако имеющиеся в настоящее время данные не дают исчерпывающей информации о безопасности. Также обращают на себя внимание многочисленные данные о побочных эффектах терапии ТЗД, в частности таких, как увеличение массы тела (приблизительно на 3–6 кг), задержка жидкости с развитием отеочного синдрома и сердечной недостаточности и снижение минеральной плотности кости.

Риск прибавки массы тела

Увеличение массы тела, ассоциированное с приемом ТЗД, является дозозависимым и, вероятно, возникает из-за компенсации углеводного обмена с уменьшением глюкозурии и лучшего усвоения потребляемой пищи, увеличения объема подкожной жировой клетчатки при одновременном снижении количества висцерального жира. Однако наблюдаемое изменение

соотношения подкожного и висцерального жира может объяснить компенсацию углеводного обмена на фоне общего увеличения массы тела. Кроме того, показано, что степень увеличения массы тела напрямую зависит от сопутствующей терапии, т. е. она существенно выше у больных, получающих вместе с ТЗД инсулин или препараты сульфонилмочевины, и ниже при комбинации с метформином [20]. Кроме того, повышение массы тела можно объяснить свойственной ТЗД задержкой жидкости [11]. Однако одним из положительных моментов может служить наблюдаемое уменьшение такой прибавки массы тела через 6–12 мес после начала лечения ТЗД.

Риск развития отечного синдрома

Задержка жидкости при приеме ТЗД возникает у 3–15% пациентов, преимущественно у получающих сопутствующую терапию ПССП или, в большей степени, инсулинотерапию. Однако этот факт может быть частично объяснен тем, что пациенты с СД 2, нуждающиеся в инсулинотерапии, обычно имеют большую продолжительность заболевания, старший возраст и чаще имеют такие сопутствующие состояния, как артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка и ИБС. Причины задержки жидкости под воздействием ТЗД до конца неясны и обсуждаются. Так, считают, что увеличение объема плазмы, связанное с приемом ТЗД, может возникать в результате снижения экскреции натрия в дистальных отделах почек и увеличения задержки натрия и жидкости. Кроме того, ТЗД могут взаимодействовать с инсулином и способствовать вазодилатации артерий с последующей реабсорбцией натрия и увеличением объема внеклеточной жидкости и др. [11].

Риск сердечной недостаточности

По поводу развития сердечной недостаточности имеются спорные данные. В исследовании PROactive было обнаружено увеличение частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности (СН) на 2% среди больных СД, получавших ТЗД, по сравнению с контрольной группой [13]. Тем не менее, при проведении метаанализа не было выявлено увеличения смертности из-за сердечно-сосудистых причин, несмотря на увеличение частоты СН [7]. Подобные результаты можно объяснить с помощью двух предположений. Во-первых, вероятно, СН, вызванная задержкой жидкости в результате приема ТЗД, может иметь более благоприятное течение, чем у больных, получающих плацебо, основной причиной СН у которых является прогрессирующая дисфункция миокарда, и, во-вторых, возможно, несмотря на большую частоту развития СН у больных СД, принимающих ТЗД, несомненный кардиопротективный эффект препаратов этой группы может играть определенную защитную роль [10]. Однако получить достоверные непред-

взятые данные часто не представляется возможным, поскольку в клинические исследования исходно не включают пациентов со средней и тяжелой степенью СН (класс III–IV по NYHA), количество пациентов с менее выраженными степенями СН ограничено, поскольку многие исследователи исходно остерегаются включать таких больных в исследования с применением ТЗД. Существует предположение, что применение ТЗД может просто «демаскировать» ранее существующую СН [1]. Механизм развития отеков и СН при приеме ТЗД сходен, основной причиной является увеличение объема циркулирующей крови, тогда как непосредственных кардиотоксичных эффектов для ТЗД в настоящее время не обнаружено. Кроме того, в ряде экспериментальных исследований было показано увеличение массы ЛЖ в ответ на лечение ТЗД, однако подобные данные не получили подтверждения в клинических исследованиях. В целом можно заключить, что частота развития СН при приеме ТЗД с соблюдением известных предосторожностей невелика, однако определенно выше среди пациентов, получающих лечение инсулином в сочетании с более высокими дозами ТЗД, и у пациентов с другими факторами риска развития СН. В одном из проведенных метаанализов было обнаружено, что применение розиглитазона у больных СД 2 повышает риск развития ИМ (OR 1,43) и смерти от сердечно-сосудистых причин (OR 1,64), однако полученные данные некоторые авторы подвергают сомнению, поскольку авторы метаанализа не имели доступа к первичным данным, а также количество конечных точек было относительно невелико. Следовательно, в данной области необходимо проведение дальнейших исследований, возможно, какие-либо более точные данные могут быть получены по завершении проходящего в настоящее время исследования RECORD [8].

Влияние тиазолидиндионов на минеральную плотность кости

Данные относительно воздействия ТЗД на минеральную плотность кости (МПК) немногочисленны и противоречивы. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что препараты этой группы снижают массу кости по сравнению с контрольной группой, подобный эффект объясняют частично нарушением дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников из остеобластов в адипоциты [19]. Кроме того, ТЗД оказывают некоторое влияние на ароматазный путь, приводя к снижению продукции эстрогенов и возможному увеличению резорбции кости, что может отчасти объяснить больший эффект ТЗД на МПК у женщин с СД [17]. В многоцентровом клиническом исследовании ADOPT, включающем 4360 пациентов, было обнаружено повышение риска развития переломов (преимущественно верхних и нижних конечностей, увеличения частоты переломов позво-

ночника и шейки бедра не было выявлено) у женщин, получавших ТЗД (розиглитазон) (увеличение на 81% при сравнении с пациентками, получавшими метформин), причем такое повышение риска наблюдали при длительности лечения ТЗД как минимум один год. Однако до настоящего времени не получено абсолютно достоверных данных относительно воздействия ТЗД на МПК, которые позволили бы сформулировать клинические рекомендации. Считается, что СД 2 сам по себе повышает риск переломов, особенно при увеличении длительности заболевания, причем точный механизм этого патологического процесса неясен, поскольку СД 2 сам по себе вызывает увеличение массы тела, что является защитным фактором, однако предполагают, что при СД возникают некие изменения структуры костей, которые способствуют их большей ломкости. [12]. Кроме того, СД может быть ассоциирован с более высоким риском падений, которые приводят к формированию переломов. Данные, доступные в настоящее время, не позволяют рекомендовать применение обширного скрининга остеопороза среди всех пациентов, получающих ТЗД, однако пациенты с более высоким риском (женщины в постменопаузе более старшего возраста) должны проходить регулярные скрининговые мероприятия с назначением патогенетического лечения при необходимости, в остальных группах пациентов необходимо проведение дополнительных, тщательно спланированных исследований влияния ТЗД на МПК [17].

Риск развития новообразований

Среди наиболее редких нежелательных явлений применения ТЗД существует ряд свидетельств ассоциации приема глитазонов с повышением риска развития злокачественных новообразований, в частности новообразований толстой кишки (в экспериментальных исследованиях), причем подобное повышение риска в большей степени было обнаружено для розиглитазона (OR 1,89), тогда как для пиоглитазона OR составил 1,09. Однако такие данные носят пилотный характер и требуют дополнительного изучения [2].

Рекомендации по назначению тиазолидиндионов в клинической практике

В недавнем обзоре Cochrane по препарату из группы ТЗД – розиглитазону после анализа всей имеющейся информации (18 исследований, 3888 пациентов, получавших терапию розиглитазоном на протяжении не менее 24 нед) был сделан вывод о том, что для этого препарата нет доказательств существования каких-либо значительных преимуществ перед другими ПССП. При оценке таких исходов, как смертность, заболеваемость, качество жизни, нежелательные явления и стоимость применения розиглитазона не

имело на них положительного влияния, эффект на углеводный обмен был сравним с препаратами других групп, частота таких побочных эффектов, как отеки, СН, снижение МПК, возможное увеличение риска инфаркта миокарда – выше. Таким образом, соотношение риск/польза говорит не в пользу применения розиглитазона как препарата именно первого выбора для назначения пациентам с СД 2 [6].

Учитывая все новые полученные данные крупных клинических исследований относительно препаратов из группы ТЗД, в 2007 г. Европейским медицинским агентством была осуществлена переоценка всех положительных и отрицательных эффектов этих препаратов. Было обнаружено, что в целом соотношение риск-польза для ТЗД остается благоприятным, однако производителям было рекомендовано внести некоторые изменения в аннотации соответствующих препаратов. В частности, должно приниматься во внимание наличие у пациента ИБС в анамнезе, которое при назначении ТЗД требует более тщательного мониторинга, а также необходимо избегать назначения ТЗД совместно с инсулином. Кроме того, целесообразно обращать внимание на возможное снижение минеральной плотности кости [5].

В 2007 г. ADA был сформулирован консенсус, согласно которому перед назначением ТЗД необходимо оценивать потенциальный риск развития СН. Основными факторами риска развития СН являются: СН в анамнезе, инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе, артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, клинически значимые поражения клапанов сердца, возраст старше 70 лет, длительность СД более 10 лет, отеки в анамнезе или лечение петлевыми диуретиками, развитие отеков или прибавка массы тела на фоне терапии ТЗД, инсулинотерапия и наличие хронической почечной недостаточности (креатинин более 200 мкмоль/л) [11]. Таким образом, несмотря на результаты многочисленных исследований до настоящего времени сохраняется необходимость в более длительном наблюдении за пациентами, принимающими ТЗД, в отношении развития СН вследствие задержки жидкости, для оценки общего эффекта ТЗД на профиль сердечно-сосудистой безопасности. Кроме того, необходимо определить, должна ли СН рассматриваться как нежелательное явление этой группы препаратов или как характерная сердечно-сосудистая конечная точка [10].

Заключение

Таким образом, преимущества терапии глитазонами очевидны. Эта группа препаратов становится стандартным лечением для пациентов с СД 2. Кроме того, их положительные эффекты в отношении других факторов риска развития ССЗ при СД, обеспечивают дополнительные преимущества назначения этой

терапии пациентам с СД 2 и повышенным риском развития сосудистых осложнений. Однако перед назначением этой группы препаратов с СД необходимо тщательно оценить соотношение потенциального риска развития серьезных побочных эффектов и возможной пользы от их назначения для каждого конкретного пациента. Кроме того, эти препараты не являются

препаратами первого ряда выбора для лечения больных СД 2 и сохраняется необходимость в проведении дополнительных спланированных определенным образом клинических исследований по безопасности длительного применения ТЗД с тщательной оценкой всех известных и новых потенциальных нежелательных явлений.

Литература

1. Bloomgarden Z. Thiazolidinediones // *Diabetes Care*, Vol. 28, N.2, Feb. 2005, 488-493.
2. Boggs W. Higher Cancer Prevalence Seen Among Diabetics Taking Thiazolidinediones // *Reuters Health Information* 2007. © 2007 Reuters Ltd
3. Charbonnel B., Dormandy J., Erdmann E. et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients // *Diabetes Care*, Vol. 27, N.7, Jul. 2004, 1647-1653.
4. Davidson M. Clinical Implications of the DREAM Study // *Diabetes Care*, Vol. 30, N.2, Feb. 2007, 418-420.
5. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazone. Press Release // London, 18 October 2007 Doc. Ref. EMEA/484277/2007
6. Hughes S. Cochrane Review Urges Caution on Rosiglitazone Use // *Heartwire* 2007. © 2007 Medscape
7. Hughes S. Glitazones Increase Heart Failure but Not Mortality in New Meta-Analysis // *Heartwire* 2007. © 2007 Medscape
8. Hughes S. Rosiglitazone Increases MI and CV Death in Meta-Analysis// *Heartwire* 2007. © 2007 Medscape
9. Kendall D. Thiazolidinediones. The case for early use // *Diabetes Care*, Vol. 29, N.1, Jan. 2006, 154-157.
10. Lago R., Singh P., Nesto R. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Lancet* 2007; 370: 1129-36
11. Nesto R., Bell D., Bonow R. et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Diabetes Care*, Vol. 27, N.1, Jan. 2004, 256 - 263.
12. O'Riordan M. ADOPT Analysis Shows Rosiglitazone Increases Risk of Fracture in Women // *Heartwire* 2007. © 2007 Medscape
13. Patel C., De Lemos J., Wyne K., McGuire D. Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects of PPAR agonism // *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3:65-71
14. Rizza R., Henry R., Kahn R. Commentary on the Results and Clinical Implications of the PROactive Study // *Diabetes Care*, Vol. 28, N.12, Dec. 2005, 2965-2967.
15. Staels B., Fruchart J. Therapeutic Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists // *Diabetes*, Vol.54, Aug. 2005, 2460-2470.
16. Schwartz A., Sellmeyer D., Vittinghoff E. et al. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(9):3349-3354
17. Schwartz A., Sellmeyer D. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated Is bone loss the price of improved insulin resistance? // *Diabetes Care* 30:1670-1671, 2007
18. Viberti G., Kahn S., Greene D. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*, Vol. 25, N. 10, Oct 2002, pp. 1737-1743
19. Watts N., D'Alessio D. Type 2 Diabetes, Thiazolidinediones: Bad to the Bone? // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(9):3276-3278
20. Wilding J. Thiazolidinediones, Insulin Resistance And Obesity: Finding A Balance // *Int J Clin Pract.* 2006;60(10):1272-1280.