

**РОСИГЛИТАЗОН – СТАБИЛЬНЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ,
КАРДИО- И АНГИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
(АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ)**

Г.С. Бобушева, М.В. Чуракаев

Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2 типа определяет преждевременный атеросклероз и сердечно-сосудистые осложнения. Показана возможность и необходимость активного использования росиглитазона для лечения и замедления микро- и макроангиопатий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; росиглитазон; сердечно-сосудистые осложнения; кардиопротекция.

При сахарном диабете 2 типа (СД2) в основе поражения сосудов лежат как хроническая гипергликемия, так и инсулинорезистентность (ИР), которые определяют не только качество жизни пациента, но и угрожают ей вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Смертность от коронарной болезни сердца (КБС) у диабетиков превышает таковую у недиабетиков в 2–5 раз, от церебрального инсульта – в 2–6 раз [1, 2]. При этом отсутствие снижения

смертности от ССО, как это наблюдается у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), но без диабета [3, 4], а также прогноз о сокращении продолжительности жизни более чем у 60% диабетиков дал основание Американской Ассоциации Сердца (1999) причислить СД к ССЗ. Причина заключается в особенностях известных факторов риска (ФР) для развития КБС и артериальной гипертензии (АГ) у больных СД2 и наличии специфических для диабета неблаго-

приятных факторов, так и особенностях течения этих патологий при инсулинорезистентном СД2 [5, 6]. Более того, гиперинсулинемия (ГИ) и ИР являются независимыми ФР развития КБС [7, 8]. Проспективные эпидемиологические исследования показали тесную взаимосвязь уровня инсулина натощак и степени ИР с выраженностью коронарного атеросклероза [9, 10]. ГИ является самостоятельным предиктором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и смерти от КБС вне зависимости от возраста, индекса массы тела (ИМТ), АГ, холестерина, глюкозы, курения и физической активности [11], а ИР в значительно большей степени ассоциируется не только с атеросклерозом, но и с АГ, ожирением и диабетом [6, 12].

Важную роль в профилактике развития фатальных ССО играет гликемический контроль в сочетании с нормализацией липидного профиля и АД. Правильное питание и оптимизация физической активности являются *обязательным условием* при назначении пероральной сахароснижающей терапии [13]. Если не удается компенсировать диабет соответствующим питанием и физической активностью (гликогемоглобин (HbA1C) < 6,5–7%), показано назначение метформина (Шаг № 1) [14, 15]. При отсутствии достижения целевых уровней гликемии натощак и после еды (5,5 и 7,5 ммоль/л в цельной капиллярной крови, соответственно) добавляют или базовый инсулин, или производные сульфанилмочевины, или тиазолидиндионы (ТЗД) (Шаг № 2) [15].

ТЗД вошли в клиническую практику в 1997 г. Первым препаратом был троглитазон, который был синтезирован в 1983 г. С 1997 г. препарат применялся для лечения больных, и уже через 2 года более 1 млн больных в США, Японии и Великобритании принимали его. Однако в связи с токсичностью он был снят с производства. С 2000 года по рекомендации Всемирной федерации диабета (IDF) **были разрешены к применению** два препарата: пиоглитазон (циктос) и росиглитазон (авандия, США; роглин, Венгрия). Они выступают в роли агонистов специфических ядерных рецепторов – PPAR, которые экспрессируются в жировых клетках и моноцитах, меньше – в скелетных мышцах, печени и почках, стимулируя транскрипцию значительного количества генов, в частности участвующих в окислении жирных кислот (ЖК) через увеличение чувствительности к инсулину. *In vivo* и *in vitro* глитазоны уменьшают экспрессию лептина, способствуют дифференцировке жировой ткани. Лептин – белок, действуя через рецепторы ги-

поталамуса и повышения уровня адипонектина (специфического белка жировой ткани, уровень которого снижен у тучных людей), обладает кардиопротективными свойствами [16]. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что глитазоны обладают защитным эффектом в отношении β -клеток островков и препятствуют их гибели путем усиления их пролиферации [7]. Такого эффекта не было зарегистрировано ни у одного из ранее применявшихся классов таблетированных сахароснижающих препаратов.

Применение росиглитазона в течение 6 месяцев сопровождалось снижением уровня HbA1C на 1,2–1,5%, что крайне эффективно для профилактики ССО [8]. Применение росиглитазона на протяжении 16 нед у больных с сочетанием КБС и СД2 сопровождалось восстановлением ИР на 50–70%, аналогичным уменьшением содержания глюкозы натощак и HbA1C, усилением реакции плечевой артерии на ацетилхолин (ЭЗР) на 40% относительно исходного значения и на 70% по сравнению с плацебо. При этом нормализация ЭЗР сочеталась со снижением уровня свободных ЖК в крови [9]. ТЗД оказывают положительное гиполлипидемическое действие: увеличивают уровень ЛПВП, снижают концентрацию ТГ, уменьшают выраженность висцерального ожирения [10]. Влияние на ИР через печень показали исследования у большего числа из 63 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом; в группе росиглитазона (47%) по сравнению с группой плацебо (16%) было отмечено уменьшение стеатоза на 30% и более ($p=0,014$), что коррелировало с достоверным улучшением ИР [12].

На фоне приема ТЗД отмечается тенденция к нормализации АД, улучшение показателей гемостаза за счет снижения синтеза ингибитора активатора плазминогена–1, снижение микроальбуминурии (МАУ) и уровня СРБ за счет снижения экспрессии цитокинов [12].

Преимущество комбинированной терапии 348 больным от 40 до 80 лет (средний возраст 58 лет) метформином и росиглитазоном, чем монотерапия метформином показало рандомизированное исследование, проведенное на базе 36 центров в США [13]. С апреля 2001 г. по апрель 2003 г. в 338 центрах 23 стран Европы, Австралии и Новой Зеландии в испытание включились 4447 пациентов с СД2. 2220 рандомизированы в группу комбинации с росиглитазоном, 2227 – в группу комбинации метформина и производного сульфанилмочевины (контроль). Не было отмечено достоверных межгрупповых различий по частоте развития вторичных точек: ОИМ,

смерти от сердечно-сосудистой и от любой другой причины, комбинации сердечно-сосудистой смертности, ОИМ и инсульта. Единственным достоверным различием между группами было увеличение частоты сердечной недостаточности (СН) в группе росиглитазона: 38 случаев против 17 в контроле. Хотя абсолютный риск развития СН относительно невелик, данный факт вызывал опасение относительно сердечно-сосудистой безопасности ТЗД [14]. Стали появляться публикации, свидетельствующие о возрастающем риске на 30–40% развития ОИМ. Согласно исследованиям Nissen S.E., Wolski K. (2007), применение росиглитазона у 1456 пациентов с СД2 и 2895 больных (группа контроля) в возрасте в среднем моложе 57 лет сопровождалось увеличением риска развития ОИМ и внезапной смерти – 86 случаев в группе росиглитазона, а в группе контроля составило 72 случая [15]. Однако авторам были доступны только сводные данные, а не время до наступления события, поэтому оба клинических исхода (ОИМ и внезапная смерть) могли развиваться у одного пациента. По данным мета-анализа (2007) американских ученых в Массачусетсе, включавшего 7 рандомизированных контролируемых исследований двойного слепого дизайна (20 191 пациент с преддиабетом и СД2) при сроке наблюдения в среднем 29,7 месяца, СН не оказалась риском смерти от сердечно-сосудистых причин как в целой популяции участников, так и в отдельных подгруппах пациентов [16, 17].

Санжай Кол (Sanjay Kaul) совместно с коллегами из Cedars-Sinai (Лос-Анджелес) выполнили альтернативный анализ 42 данных мета-анализа, проведенного Ниссенем и Вольски. По мнению калифорнийских ученых, нельзя было объединять данные столь разнородных по дизайну и характеру выборки исследований. Относительный риск ОИМ при приеме росиглитазона варьировал от 1,43 до 1,26; риск внезапной смерти – от 1,64 до 1,17 [17]. Результаты крупных рандомизированных исследований DREAM, ADOP-T и RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) с целью установления влияния росиглитазона на риск возникновения ОИМ и внезапной смерти показали: *нет четкой корреляции между применением росиглитазона и повышением риска развития ССО* [8–10]. В результате на экспертном комитете FDA проголосовано 22 человека против одного (30 июля 2007 года) в пользу того, чтобы росиглитазон оставался доступным для пациентов в США [13].

Ряд исследователей систематизировали найденные публикации в PubMed, MEDLINE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE (inception to March 2008 for all data bases), и абстракты за 2006 и 2007 годы конференций FDA, **включающие изучение эффективности ТЗД (5212 наблюдений) и эксенатида (3582 наблюдений) при пероральном применении пациентами СД2 [12, 13, 14].** Оказалось, что лица, принимавшие ТЗД, имели больше, чем на 1% снижение НВА1С, причем концентрация глюкозы натощак, как и снижение ИМТ была достоверно ниже, чем на эксенатиде [15, 16].

Применение росиглитазона у 15 больных с КБС (Киев, 2006), сочетающейся с СД2, безопасно и высокоэффективно в улучшении ИР, коррекции нарушений обмена липидов (увеличение ЛПВП), глюкозы, умеренное снижение уровня систолического и диастолического АД у больных с АГ, уменьшение МАУ, что ведет к снижению активности процессов атерогенеза [17]. Показана существенная нормализация функции сердца, угнетение агрегаторной активности у больных с сочетанием КБС и метаболического синдрома или СД2 [18].

При назначении росиглитазона 100 пациентам с СД2 и коронарным стентом (стентами) (средний возраст 60 лет) при повторной ангиографии спустя 6 мес значительно реже развивался рестеноз стентов: 12% против 47% в группе плацебо; препарат предотвращал появление новых поражений коронарных сосудов на 9% и 38%, соответственно. Причем в группе с росиглитазоном был ниже уровень СРБ ($p < 0.001$), ЖК и ТГ [10–12].

Логично, что наилучшая профилактика ССО СД2 есть ранняя диагностика самого диабета и преддиабета. Исследования, изучавшие эффективность акарбозы, метформина и росиглитазона (STOP-NIDDM, DDP), показали: применение акарбозы способствует снижению риска возникновения СД на 25%, метформина – на 39%, росиглитазона – на 70% [15]. В крупном проспективном международном испытании, включающего 5269 пациентов (длительность наблюдения – 3 года), показано, что прием росиглитазона вместе с рекомендациями по модификации образа жизни на 60% снижает риск развития СД, смертельных исходов, развития сердечно-сосудистых событий у лиц с высоким его риском. Кроме того, прием препарата в большей степени (на 70–80% по сравнению с плацебо) увеличивает вероятность возвращения этих лиц к нормогликемии [13].

Результаты масштабных контролируемых исследований (CHICAGO, Periscope, PROactive) показали, что ТЗД имеют положительные эффекты на толщину интима-медиа и макроваскулярные конечные точки у более, чем у 61 000 пациентов. При отборе больных для лечения и снижении дозы СН не была долгой проблемой [16–18].

В Кыргызстане ТЗД представлены росиглитазоном (роглином) фирмы (Gedeon Richter) в дозе 4 и 8 мг. Если у пациента нет выраженной стадии микро- и макроангиопатий, при наличии СН, не превышающей ФК I–II (по НУНА) и имеется ГИ, сахароснижающую терапию возможно начать именно с росиглитазона при отсутствии других противопоказаний [18]. Во время лечения росиглитазоном необходимо контролировать массу тела и наблюдать за признаками задержки жидкости в организме.

Литература

1. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* Gu K., Cowie C.C. Harris M.I. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults *JAMA* 1999. V. 281. P. 1291–1297. 1999. V. 100. P. 1132–1133.
2. Laakso M., Lento S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997. №5. P.294–315.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *UKPDS* 23. *Br Med J* 1998. №316. P.823–828.
4. Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act. International Diabetes Federation, 2001.
5. Бобушева Г.С., Кан Ж.И., Наврузов К.Ф. Сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца // ЦАМЖ. 2007. Т. 4–5. 396–402.
6. Bobusheva G. Questions of preventive maintenance of cardiovascular complications at a diabetes 2 type // *Vestnik AUCA*. 2008.
7. Pyorala M., Miettinen H., Laakao M., Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthi middle-aged men. The 22- year follow-up results of the Helsinki policemen study // *Stroke*. 1998. Vol. 29.P. 1860–1866
8. Beales P.E., Rosignoli G., Batchelor K., Pozzilli P. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 50, Supplement 1, September 2000. P. 388–388(1).
9. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl.): S74–77.
10. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population // *Stroke*. 1996. Vol. 27. P. 210–215.6. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. V. 317. P. 703–713.
11. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999. V. 100. P. 1135–1138.
12. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complication. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl.): S.50–60.
13. Duckworth W. VADT results. Presented at the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 6–10 June 2008, at the Moscone Convention Center, San Francisco, CA Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G: The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 108:287–331, 2008 crossrefmedlineweb of Science.
14. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29:1963–1972, 2006 FREE Full Text
15. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., and Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32. P. 193–203, 2009 Abstract/FREE Full Text.
16. Лутай М.И., Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Кардио-, ангиопротекторная и метаболическая активность розиглитазона у боль-

Г.М. Гурбанов, М.М. Мамедов, И. Мирзалиев. Возможности низкоинтенсивного...

ных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа / Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АНМ Украины, г. Киев. 2006.

17. European Medicines Agency – EMEA). Sanjay Kaul. Rosiglitazone: history with continue. 2007, May.

18. Бобушева Г.С., Королева Н.В. Инсулинорезистентность: возможные пути решения – росиглитазон (Роглит) // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. Вып.8. Бишкек, 2008. С.152–155.