Пиоглитазон – препарат, снижающий риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти: ключевая составляющая современного подхода к оптимальному лечению сахарного диабета 2-го типа

Резюме

Піоглітазон – препарат, що знижує ризик інсульту, інфаркту міокарда та смерті: ключова складова сучасного підходу до оптимального лікування цукрового діабету 2-го типу

У даній статті йдеться про таке найважливіше питання для світової охорони здоров'я, як ефективне лікування цукрового діабету 2-го типу та його найбільш тяжких судинних ускладнень. Піоглітазон, речовина із класу тіазолідиндіонів, розглядається як ефективний засіб боротьби, особливо у комбінації з іншими дієвими препаратами, з підвищеним рівнем глюкози у крові, що одночасно покращує серцево-судинний прогноз.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, тіазолідиндіони, піоглітазон, розиглітазон

Summary

Pioglitazone – An Agent Which Reduces Stroke, Myocardial Infarction and Death and is Also a Key Component of the Modern Paradigm for the Optimum Management of Type 2 Diabetes

The article deals with an issue of utmost importance of modern paradigm for management of type 2 diabetes and its most grave vascular complications. The thiazolidinediones are viewed as evolved and prospective agents, particularly in combination with other potent drugs, providing both better glycaemic control and CC outcomes.

Key words: type 2 diabetes, CC outcome, TZD, pioglitazone, rosiglitazone, insulin resistance

Макрососудистые заболевания (заболевания крупных сосудов) считаются основным осложнением сахарного диабета (СД) 2-го типа. В Британском проспективном исследовании по сахарному диабету (UKPDS) частота развития фатальных событий со стороны сердечно-сосудистой (СС) системы была в 70 раз выше, чем смертей от осложнений, связанных с мелкими сосудами. У пациентов с СД риск развития СС заболеваний в 2–4 раза выше, чем у людей с нормальной толерантностью к глюкозе. Существуют сведения, которые указывают на связь между инсулинорезистентностью и СС риском. Метформин – единственный гипогликемический препарат из применявшихся в ходе проведения исследования UKPDS, который снижает инсулинорезистентность; только этот препарат ассоциировался с улучшенным долгосрочным прогнозом относительно исхода макроваскулярных осложнений. Все это дало почву для возникновения гипотезы, согласно которой снижение степени резистентности тканей к инсулину может улучшить прогноз относительно СС осложнений. Тиазолидиндионы (ТЗД) снижают инсулинорезистентность. Первое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффекта ТЗД при СД 2-го типа называлось PROactive, целью его было оценить влияние препарата на СС исходы. Первые результаты исследования были опубликованы в 2005 году. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании не смогла показать существенного улучшения СС исходов, в результате чего широкая медицинская общественность не признала пиоглитазон эффективным препаратом для лечения СС заболеваний при СД 2-го типа.

Влияние пиоглитазона на сосудистые осложнения

Толщина комплекса интима–медиа (КИМ) считается маркером коронарного атеросклероза и может независимо прогнозировать развитие СС осложнений. В РКИ было показано, что за период лечения длительностью 18 месяцев пиоглитазон замедлял прогрессию толщины КИМ активнее, чем глимепирид. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) принято считать точным и надежным диагностическим методом для оценки эффективности проводимого лечения в отношении прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов. В проведенном РКИ сравнивалось лечение пиоглитазоном и глимепиридом с целью оценки с помощью внутрисосудистого УЗИ прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа. По результатам исследования выяснилось, что на фоне приема пиоглитазона существенно снижалось прогрессирование коронарного атеросклероза. Планировавшее изучить частоту и результаты СС осложнений ретроспективное когортное исследование, в котором была задействована исследовательская база данных по общей врачебной практике в Великобритании, указало на относительно неблагоприятный профиль риска препаратов сульфонилмочевины по сравнению с метформином. Интересно, что в этом исследовании не проводилась связь между ТЗД и риском инфаркта миокарда. Пиоглитазон ассоциировался со снижением риска смерти от

всех причин, по сравнению с метформином, и также продемонстрировал положительный профиль снижения риска по сравнению с розиглитазоном.

Исследовательская группа, проводившая мета-анализ по розиглитазону, из-за которого и возникло противоречие, провела похожий мета-анализ исследований по пиоглитазону. В нем было показано, что, в отличие от мета-анализа по розиглитазону, пиоглитазон оказывает положительный эффект на ишемические сосудистые осложнения, и это отчетливо проявилось в самом факте эффективного снижения уровня глюкозы в крови. Мета-анализ исследований по пиоглитазону показал, что лечение существенно (p<0,002) повышает риск сердечной недостаточности, тогда как в мета-анализе по розиглитазону об этом конкретном параметре, к сожалению, не упоминалось.

Пересмотр исследования PROactive

Таким образом, собран солидный объем данных, указывающий на то, что пиоглитазон следует считать препаратом, который способен снижать СС риск при СД 2-го типа. Основные сведения на этот счет можно почерпнуть при более тщательном рассмотрении именно из результатов исследования PROactive. Изначально положительный эффект пиоглитазона на СС осложнения в исследовании PROactive не удалось выявить по той причине, что первичная комбинированная конечная точка, которая была заявлена в исследовании до анализа полученных результатов, не достигла статистической значимости в пользу пиоглитазона. В этом исследовании 5238 участников (все пациенты с СД 2-го типа и признаками, указывающими на вероятное наличие СС заболеваний) были рандомизированы для получения пиоглитазона или плацебо в двойном слепом формате: 2605 пациентов получали пиоглитазон и 2633 – плацебо. Отношение рисков для первичной комбинированной конечной точки составило 0,904 в пользу пиоглитазона (ДИ 0,9802–1,081; p=0,0951). Однако более пристальный пересмотр данных, которые привели к этому очевидно отрицательному выводу, дает возможность сделать вывод о том, что результаты могут, в действительности, скрывать данные в пользу пиоглитазона относительно его СС эффекта.

В исследовании PROactive также существовала «основная вторичная конечная точка», которая была заявлена до проведения анализа результатов. Этой основной вторичной конечной точкой считалась смерть, инфаркт миокарда или инсульт – комбинация, которая чаще всего применяется в исследованиях по СС исходам. Анализ основной вторичной конечной точки выявил существенное преимущество пиоглитазона при отношении рисков 0,841 (ДИ 0,722–0,981; p=0,0273). Оценка первичных результатов исследования PROactive (таблица) формирует поле для поиска возможной причины очевидных расхождений между, с одной стороны, итоговыми данными по первичной комбинированной конечной точке, с другой – данными по основной вторичной конечной точке. В этой таблице представлены события, из которых формировались итоговые результаты по первичной комбинированной конечной точке, поэтому если смерть не была первым явлением, она не отражена в этих результатах.

Таблица. Количество первых событий, которые отразились на оценке первичной комбинированной конечной точки и основной вторичной конечной точки в исследовании PROactive [1, с разрешения авторов]

Показатель	Первичная комбинированная конечная точка		Основная вторичная конечная точка	
	Пиоглитазон (n=2605)	Плацебо (n=2633)	Пиоглитазон (n=2605)	Плацебо (n=2633)
Любая конечная точка	514	572	301	358
Смерть	110	122	129	142
Нефатальный ИМ (исключая «немой» ИМ)	85	95	90	116
«Немой» ИМ	20	23	н/п	н/п
Инсульт	76	96	82	100
Большая ампутация ноги	9	15	н/п	н/п
Острый коронарный синдром	42	63	н/п	н/п
Реваскуляризация коронарных сосудов	101	101	н/п	н/п
Реваскуляризация сосудов ног	71	57	н/п	н/п

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; н/п – не применимо.

Влияние на реваскуляризацию

Факторы, отразившиеся на данных по первичной комбинированной конечной точке, представленные в левой колонке таблицы, указывают на существенное улучшение показателей на фоне приема пиоглитазона по сравнению с плацебо, если учитывать только первые шесть серьезных конечных исходов – смерть, нефатальный инфаркт миокарда, «немой» инфаркт миокарда, инсульт, большая ампутация ноги и острый коронарный синдром. И только при добавлении в уравнение двух менее значимых, процедурных конечных точек (реваскуляризация коронарных сосудов и реваскуляризация сосудов ног) приводит к потере статистической значимости. Проблема заключается в том, что трудно с уверенностью говорить о том, что означают результаты по этим двум параметрам реваскуляризации. Например, в группе пиоглитазона отмечено больше случаев реваскуляризации ног, в основе которых может лежать факт спасения жизни пациента от смерти или его ноги от ампутации благодаря улучшению, которое произошло в пораженных сосудах сердца, мозга и ног; при этом в группе плацебо отмечено больше случаев смерти и ампутации, а значит ноги не удавалось уберечь от сосудистых поражений и проводить впоследствии реваскуляризацию сосудов ног, а пациентов не удавалось уберечь от смерти и как следствие – провести им реваскуляризацию сосудов ног.

Аналогичным образом это применимо и к реваскуляризации коронарных сосудов: в группе пиоглитазона могло быть равное с группой плацебо число случаев реваскуляризации по той простой причине, что части пациентам удалось избежать инфаркта миокарда или смерти (которые случались в группе плацебо), и, стало быть, была возможность провести им коронарную реваскуляризацию. Таким образом, если смотреть на полученные результаты с этой стороны, нельзя исключить, что выбор факторов,

которые учитывались для первичной комбинированной конечной точки, привел к поверхностной маскировке реального эффекта от лечения. По существу, можно было бы аргументировано доказать, что прием пиоглитазона, предотвращая смерть пациентов, развитие инфаркта миокарда или ампутацию ноги, позволил в дальнейшем провести этим пациентам реваскуляризацию коронарных сосудов или сосудов ног, что оказывает положительное влияние на течение сосудистых поражений. Таким образом, большие показатели в последних двух строчках в первой колонке данных в таблице по сравнению с показателями в последних двух строчках во второй колонке данных говорят в пользу пиоглитазона. Простой статистический анализ всех этих собранных воедино данных из первых двух колонок таблицы оказался неспособным справиться с этой вероятность, вот почему статистические результаты для первичной комбинированной конечной точки могут вводить в заблуждение относительно фактического клинического исхода, который и планировалось оценить. Улучшение течения атеросклероза, связанное с применением пиоглитазона, вполне вероятно, смягчило проявления болезни, что позволило провести реваскуляризацию коронарных сосудов или сосудов ног.

Следующие основательные сведения в пользу пиоглитазона получены при анализе подгруппы из 2445 пациентов – участников исследования PROactive, у которых ранее был отмечен инфаркт миокарда. Как было показано, пиоглитазон значительно сокращает (ДИ 0,52–0,99; p=0,045) шансы этих пациентов относительно развития повторного инфаркта миокарда. Анализ влияния пиоглитазона на выборке из 984 пациентов из исследования PROactive, у которых ранее был зарегистрирован инсульт, показал очень значительное снижение (ДИ 0,34–0,85; p=0,0085) шанса развития повторного инсульта.

Липиды

Остается непонятным, почему пиоглитазон и розиглитазон, несмотря на их схожий эффект в отношении контроля гликемии, могут оказывать такое разное влияние на СС явления. Одним из возможных объяснений может быть факт различного влияния на липидный профиль. Пиоглитазон вызывает более выраженное снижение уровня триглицеридов сыворотки крови и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), чем розиглитазон. В прямом сравнительном исследовании розиглитазона и пиоглитазона по изучению эффективности их воздействия на уровень липидов зафиксирована заметная разница (рисунок). Относительное повышение уровня ХС ЛПВП на 15%, вызванное пиоглитазоном, по сравнению с розиглитазоном можно считать фактом того же порядка значимости, что и улучшение со стороны коронарных бляшек или снижение частоты развития коронарной болезни сердца, обычно связанные с другими липидомодифицирующими препаратами.

Почему пиоглитазон и розиглитазон должны по-разному действовать на СС осложнения и уровень липидов крови – пока остается непонятным, однако известная активность пиоглитазона в отношении рецепторов PPAR-γ считается ключевым звеном в отмечаемом улучшении липидного профиля, в частности, что особенно заметно, по снижению уровня триглицеридов. В то же время, агонисты рецепторов PPAR демонстрируют комбинированные биологические эффекты, которые возникают в результате активации или супрессии десятков генов, при этом наборы генов, подвергающиеся активации или супрессии под действием различных агонистов PPAR, могут значительно варьировать, даже между веществами из одной группы. В связи с этим не удивительно, что в процессе разработки прочих активных в отношении рецепторов PPAR препаратов фиксировались различные и, по-видимому, не связанные друг с другом токсические проявления. Вот почему выявление схожих и различных характеристик у пиоглитазона и розиглитазона не удивительно.

Сердечная недостаточность

Подробный анализ сведений о пациентах из исследования PROactive, у которых развивалась серьезная СН, показывает, что уровень смертности от любой причины был пропорционально ниже в группе пиоглитазона (40/149 [26,8%] для пиоглитазона vs. 37/108 [34,3%] для плацебо; p=0,1338). Значительно меньше пациентов, принимавших пиоглитазон, умерли впоследствии от развившейся тяжелой СН либо пережили нефатальный инфаркт миокарда или инсульт (34,9% для пиоглитазона vs. 47,2% для плацебо; p=0,025). Размышляя по существу о СН в данном контексте, важно сделать акцент на том, что в целом пациенты из группы пиоглитазона характеризовались не только меньшей частой развития тяжелой СН, но и значительно реже умирали или переживали инфаркт миокарда либо инсульт. ТЗД не влияют на имеющуюся функцию левого желудочка, а вызванная ими задержка жидкости может быть разрешена с помощью диуретиков, в частности – с помощью амилорида или спиронолактона.

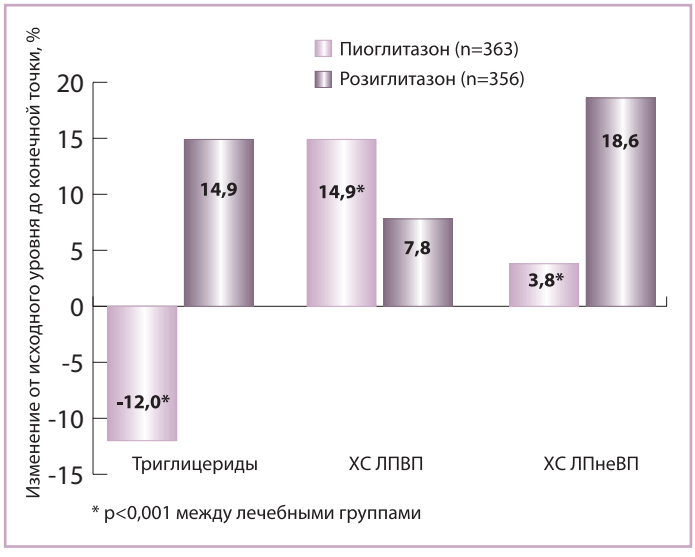

Рисунок. Изменения в показателях триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ХС ЛП-неВП в прямом сравнительном исследовании пиоглитазона и розиглитазона с учетом их влияния на уровень липидов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [2]

Выводы

Подытоживая, следует отметить, что серьезная обеспокоенность, вызванная резонансными данными относительно смертности при использовании розиглитазона, привела к недооценке влияния, которое оказывает пиоглитазон на СС осложнения при лечении СД 2-го типа. Важно понимать, что пиоглитазон и метформин – единственные из применяемых в лечении СД 2-го типа гипогликемические препараты с доказанной эффективностью в отношении СС заболеваний. Именно СД 2-го типа оказывается тем основным заболеванием, болеющие которым люди преждевременно умирают от СС осложнений. С особой тщательностью следует подходить к вопросу о применении пиоглитазона у пациентов с имеющимися в анамнезе сосудистыми заболеваниями, особенно с инфарктом миокарда и инсультом.

Продолжают накапливаться все более веские аргументы в пользу применения на современном этапе лечения СД 2-го типа комбинации метформина, пиоглитазона и агониста ГПП-1, даже для пациентов, у которых не отмечено явных СС заболеваний. Такой подход отстаивает, в частности, профессор Ральф ди Фронзо (Ralph DeFronzo), который как в печатных публикациях, так и в формате он-лайн конференций говорит о «зловещей восьмерке» факторов, замешанных в патофизиологии СД 2-го типа. Учитывая эти восемь факторов, профессор указывает на то, что препараты сульфонилмочевины всего лишь улучшают секрецию инсулина, и то – временно. В противовес этому, агонисты ГПП-1 влияют на пять составляющих «зловещей восьмерки», пиоглитазон – на четыре, метформин – на две, но все эффекты этих препаратов демонстрируют взаимодополняющее действие, и некоторые из них – поддерживаются на протяжении длительного времени. Будучи мощным усилителем чувствительности к инсулину, пиоглитазон снижает продукцию глюкозы в печени и повышает уровень усвоения и поглощения глюкозы мышцами. Препарат улучшает и сохраняет функцию бета-клеток поджелудочной железы, а значит – и секрецию инсулина, являясь при этом также мощным ингибитором липолиза. На уровне печени метформин демонстрирует себя как мощный усилитель чувствительности к инсулину, который снижает неогенез глюкозы в печени, а на уровне мышц обеспечивает аддитивное действие по отношению к пиоглитазону в плане улучшения усвоения глюкозы. Аналоги ГПП-1 усиливают эффект инкретина, повышая при этом секрецию инсулина и снижая выброс глюкагона и продукцию глюкозы в печени. Наконец, агонисты ГПП-1 действуют на мозг, снижая аппетит и провоцируя тем самым потерю массы тела. Профессор Ди Фронзо напоминает, что даже на стадии нарушения толерантности к глюкозе функция бета-клеток у пациентов оказывается утраченной уже больше чем на 80%. Именно поэтому профессор настаивает на том, что современная парадигма ведения больных СД 2-го типа должна подразумевать интенсивное лечение на самых ранних стадиях с применением комбинации метформина, пиоглитазона и агонистов ГПП-1 с целью достижения показателя гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на уровне ниже 6%. Следует отметить тот важный факт, что применение этих препаратов не требует проведения дорогостоящего мониторинга глюкозы в домашних условиях, кроме того, эти лекарственные средства не ассоциируются с риском гипогликемии.

Литература

1. Dormandy J.A. et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
2. Goldberg R.B. et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1547–1554.

Подготовлено редакцией журнала «Ліки України» по материалам: R.E.J. Ryder // British Journal of Diabetes and Vascular Disease. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 113–120.