

Комбинированные режимы терапии на основе пиоглитазона при сахарном диабете 2-го типа в борьбе за смягчение сердечно-сосудистых факторов риска: наблюдационное когортное исследование*

Общая информация

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – прогрессирующее заболевание гетерогенного характера, ассоциируется с сосудистыми осложнениями на микро- и макроуровне, которые повышают показатели сопутствующей заболеваемости и смертности [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД 2-го типа выше, чем в популяции людей без СД [2]. Около половины всех случаев смерти среди пациентов с СД 2-го типа случаются именно по причине ССЗ, в первую очередь – вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Несмотря на то, что основной целью всех режимов терапии СД 2-го типа считается борьба с гипергликемией, качественное лечение таких пациентов требует должного внимания к профилактике многочисленных сопутствующих СД заболеваний. Доказано, что эффективные меры, направленные на ликвидацию дислипидемии, гиперкоагуляционного статуса, артериальной гипертензии, наряду с борьбой с гипергликемией, снижают диабетические осложнения и смертность [4].

Пиоглитазон (Пио) относится к группе препаратов класса тиазолидиндионов (ТЗД), которые снижают инсулинорезистентность преимущественно путем селективного связывания с гамма-рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR- γ). ТЗД были рекомендованы в качестве терапии второй линии для пациентов с СД 2-го типа, у которых предшествующая монотерапия не дала желаемых терапевтических результатов, особенно на фоне многочисленных метаболических нарушений вследствие гипергликемии [4, 5]. Рецептор PPAR- γ регулирует экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы, жирных кислот и холестерина, играет ключевую роль в функционировании сосудистого русла [6]. Предполагалось, что Пио ликвидирует гипергликемию благодаря тому, что, связываясь с PPAR- γ , способствует повышению чувствительности к инсулину. Однако выяснилось, что этот препарат также улучшает метаболизм липидов и подавляет экспрессию гена, вызывающего воспаление эндотелия, который участвует в развитии атеросклероза путем связывания с рецепторами PPAR- α [7, 8]. Несмотря на это, ведется активная дискуссия о соотношении риска и пользы при длительном применении ТЗД, поскольку плейотропные эффекты этих препаратов, возникающие в результате многочисленных действий генов, активированных агонизмом с PPAR- α , могут повлечь за собой развитие побочных эффектов, которые снизят или даже нивелируют благотворное

воздействие препаратов, что отразится в значительном повышении риска макроваскулярных осложнений [9].

Высокая частота распространения дислипидемии среди пациентов с СД 2-го типа делает их потенциальными кандидатами на переход к комбинированной терапии второй линии с включением Пио. При этом в нескольких рандомизированных исследованиях сравнивали стандартную гипогликемическую комбинацию сульфонилмочевины (СМ) с метформином (Мет) (СМ + Мет) и комбинации Пио + СМ [10] или Пио + Мет [11, 12], и только в одном рандомизированном исследовании напрямую сравнивались все три упомянутые выше комбинации [13], а в одном наблюдационном – сравнивали комбинации Пио + Мет и СМ + Мет [14], но ни в одном из исследований не проводили оценку липидного профиля. По результатам клинического исследования по пиоглитазону и макроваскулярным осложнениям (PROactive) у пациентов с СД 2-го типа и подтвержденными ССЗ был проведен субанализ липидного профиля всех трех комбинаций, однако сравнения данного показателя в комбинациях не проводилось. Комбинации Пио + СМ и Пио + Мет сравнивались, соответственно, с сочетанием СМ + плацебо или Мет + плацебо в монорежиме, а комбинацию СМ + Мет + Пио сравнивали с комбинацией СМ + Мет + плацебо [15].

Настоящий отчет соответствует совокупным данным, собранным в двух одногодичных проспективных наблюдационных контролируемых когортных исследованиях. Исследователи оценивали эффективность комбинаций Пио + СМ или Пио + Мет в сравнении с контрольной комбинацией СМ + Мет в отношении их воздействия на метаболические нарушения (включая избыточную массу тела/ожирение, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию) на большой выборке пациентов с СД 2-го типа из рутинной клинической практики в Испании и Греции.

Методы исследования

Дизайн исследования и пациенты

К участию в исследованиях допускали пациентов в возрасте от 18 лет и старше, обоих полов, с документально подтвержденным диагнозом СД 2-го типа, который не удавалось адекватно контролировать с помощью текущей гипогликемизирующей терапии. Этим пациентам была назначена новая схема комбинированной терапии (Пио + СМ, Пио + Мет или СМ + Мет). Участникам приходилось назначать Пио в дозе от 15 до 30 мг в сутки. Из исследования исключались пациенты, которым в связи с сопутствующим

* Материал переведен и адаптирован редакцией журнала «Ліки України». Статья впервые опубликована в журнале *Cardiovascular Diabetology*: Angel Rodriguez, Jesus Reviriego, Vasilios Karamanos et al., the ECLA Study Group. Management of cardiovascular risk factors with pioglitazone combination therapies in type 2 diabetes: an observational cohort study // *Cardiovascular Diabetology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 18.

Більше часу без інсуліну!



Глютазон® –
сучасний препарат
для лікування цукрового діабету II типу

- 1 Зручне дозування 15, 30, 45 мг
- 2 Можливість комбінування з усіма класами ПЦЗП
- 3 Потрійна комбінована терапія з метформіном та похідними сульфонілсечовини (дозування 45 мг)
- 4 Доступна ціна


Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Реєстраційне посвідчення №UA/11871/01/01, №UA/11871/01/02, №UA/11871/01/03 від 14.11.11
Реклама лікарського засобу для спеціалістів охорони здоров'я
Виробництво відповідає правилам GMP*
* Сертифікат № 03/2010/GMP про відповідність виробництва правилам GMP ЄС, рекомендаціям PIC/S

щими заболеваниями или приемом препаратов было противопоказано назначать исследуемые препараты, а также те, кому требовалось проведение инсулинотерапии.

Результаты исследования

Пациенты и виды лечения

В период с мая 2002 г. по ноябрь 2005 г. были изучены данные по 4585 пациентам. В общей сложности, досрочно выбыли из исследования 485 человек. Доля пациентов, которые досрочно прекратили участие в исследовании, была чуть выше в группах Пио. Причины выхода из исследования были сходными во всех группах, за исключением такой причины, как отзыв информированного согласия, которая чаще наблюдалась в группах Пио. На рисунке 1 показано распределение пациентов в исследовании.

Из ранее применявшихся гипогликемических препаратов чаще всего использовались СМ (54%) и Мет (43%). Большинство пациентов продолжили прием предыдущего гипогликемического препарата с добавлением нового лекарственного средства. Пио назначался в дозе 30 мг ежедневно, за исключением 18,5% пациентов, которые получали 15 мг в сутки, к окончанию 12-го месяца исследования отмечены лишь небольшие изменения. Наиболее часто применявшиеся препараты СМ распределялись по группам подобным образом; чаще всего это были глимепирид, гликлазид и глибенкламид. Во всех группах назначали одну и ту же

медианную дозу Мет и наиболее часто применяемых препаратов СМ (Мет: 1700 мг в сутки; глимепирид: 4 мг в сутки; гликлазид: 160 мг в сутки; глибенкламид: 15 мг в сутки).

Некоторые пациенты параллельно принимали липидоснижающие препараты (27% – Пио + СМ, 28% – Пио + Мет, 29% – СМ + Мет) и/или получали гипотензивную терапию (44% – Пио + СМ, 40% – Пио + Мет, 45% – СМ + Мет) на протяжении всего исследования.

Изменения показателей липидов крови

Изменения в показателях ХС ЛПВП, отмеченные между исходным уровнем и 12-м месяцем наблюдения (рис. 2А), прогрессивно улучшались, причем приблизительно вдвое больше при приеме комбинации с Пио, чем при СМ + Мет.

Концентрации других составляющих липидного профиля прогрессивно снижались (рис. 2В–2F). Разницы между показателями ХС ЛПНП и общего ХС по группам были менее значимыми. Уровень ТГ более заметно снизился также при приеме комбинаций с Пио, особенно Пио + Мет. Во всех группах изменения липидного профиля были более выраженными у пациентов, которые получали сопутствующие липидоснижающие препараты (данные не отображены).

Изменения показателей гликемии

Снижение концентрации HbA_{1c} при оценке на 12-м месяце наблюдения – среднее [СО] снижение: -1,3 [1,4] % Пио + СМ; -1,3 [1,3] % Пио + Мет; -0,9 [1,3] % СМ + Мет (рис. 3А), как и снижение ГПН: -2,7 [0,1] ммоль/л в группах Пио против -2,1 [0,1] ммоль/л при СМ + Мет (рис. 3В), – было более выраженными при приеме комбинаций с Пио, чем при приеме СМ + Мет.

Изменения артериального давления

Отмечено незначительное снижение как САД, так и ДАД во всех группах (рис. 4).

Изменения антропометрических данных

Наиболее высокие средние показатели массы и ИМТ исходно и на протяжении всего исследования (данные не отображены) наблюдались в группе Пио + Мет. Спустя 12 месяцев в группе Пио + СМ (+0,8 кг) отмечены малозначимые изменения среднего показателя набора массы тела, незначительное снижение массы тела отмечено в группах Пио + Мет (-0,7 кг) и СМ + Мет (-0,9 кг).

Изменения оценки

сердечно-сосудистого риска

Прогрессирующее снижение ИАП через 12 месяцев было более заметно при использовании комбинаций с Пио.

Если говорить о группах риска по EDPG, доля пациентов с низким риском за 12 месяцев увеличилась во всех группах, в частности, это касается показателей общего ХС, ТГ и HbA_{1c} (рис. 5). В целом, увеличение числа пациентов, которых можно отнести к группе низкого риска, было более заметным в комбинациях с Пио.

Логистический регрессивный анализ обнаружил, что у пациентов из групп Пио отмечалась существенно меньшая вероятность попасть в группу высокого риска по EDPG по показателю

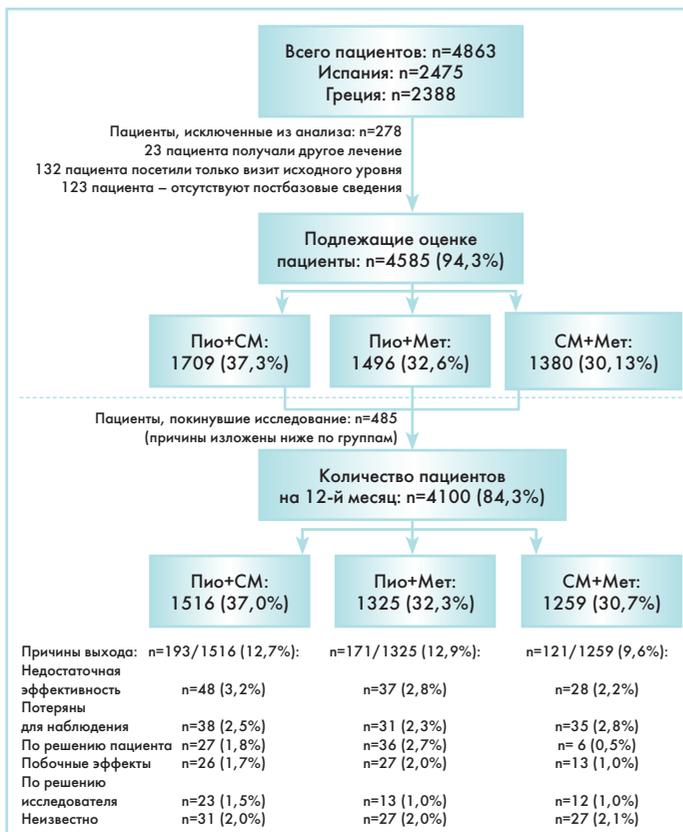


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

ХС ЛПВП (отношение шансов [ОШ] против группы СМ + Мет: 0,671, ДИ 95%: 0,545–0,827 Пио + СМ; 0,672, 0,539–0,837 Пио + Мет), триглицеридов (0,597, 0,500–0,713 Пио + СМ; 0,559, 0,463–0,674 Пио + Мет), НbA_{1c} (0,528, 0,440–0,633 Пио + СМ; 0,595, 0,494–0,717 Пио + Мет) и ГПН (0,771, 0,607–0,981 Пио + СМ; 0,654, 0,514–0,830 Пио + Мет). Что касается показателя общего ХС, меньшая вероятность статистически значимо ассоциировалась только с приемом комбинации Пио + Мет (0,799, 0,654–0,974), в отношении комбинации Пио + СМ статистическая значимость достигнута не была (0,898, 0,742–1,086). Результаты по показателю ХС ЛПНП значимо не отличались между группами.

Соответствие критериям EDPG и целевые показатели липидного профиля по требованиям IDF улучшились по сравнению с исходными данными. При оценке через 12 месяцев лечения средние показатели ХС ЛПВП и ТГ достигли значений диапазона для группы низкого риска по EDP либо же превышали целевые показатели по критериям IDF. Средние показатели ХС ЛПНП приблизились, но не достигли целевого уровня.

Переносимость и безопасность

В таблице 1 подытожены основные данные по безопасности. Среди пациентов, получавших препараты СМ, большее число участников сообщали хотя бы об одном эпизоде гипогликемии. Незначительное количество эпизодов гипогликемии было признано тяжелыми, они отмечались с равной частотой во всех группах.

У небольшого числа участников (284/4575; 6,2%) за время проведения исследования отмечен хотя бы один ПЭ, их количество было равномерно распределено по всем группам. В целом, частота ПЭ была низкой. В группе Пио + СМ отмечено 2 случая перелома шейки бедра, которые, по мнению исследователей, не были связаны с проводимым лечением.

По крайней мере один ПЭ был зарегистрирован у 35 (0,8%) пациентов, без значимой разницы между группами. У шестерых (0,1%) из них, по 2 в каждой группе, развившиеся ПЭ привели к смерти, но ни один случай, по оценкам врачей, не был связан с лечением.

Анализ чувствительности

Данные, собранные за 12 месяцев, указывают на значительные преимущества комбинаций с Пио, особенно Пио + Мет, по сравнению с данными по методу ПДПН (см. рис. 2–4). Прогрессивно возрастающие показатели за 12 месяцев предсказуемо сглаживались, если в анализы по методу ПДПН включались некоторые показатели, полученные при оценке на 6-м месяце лечения.

Обсуждение результатов

В данном проспективном обсервационном контролируемом когортном исследовании пациентов с СД 2-го типа, у которых предшествующее лечение не позволило достичь терапевтических целей, было отмечено, что после 12 месяцев различных

Таблица 1. Итоговые данные по безопасности лечения за время проведения исследования

Показатель	Пио+СМ (n=1709)	Пио+Мет (n=1496)	СМ+Мет (n=1380)
Эпизоды гипогликемии			
Минимум один Тяжелые	175 (10,3) [2] 5 (0,3) [36]	91 (6,1) [6] 4 (0,3) [36]	134 (9,7) [1] 5 (0,4) [26]
Побочные эффекты			
[0]			
Минимум один эпизод побочного эффекта Связано с исследуемым лечением*:	113 (6,6)	98 (6,6)	73 (5,3)
• желудочно-кишечные нарушения	70 (4,1)	60 (4,0)	28 (2,0)
• общие нарушения	13 (0,8)	15 (1,0)	15 (1,1)
• отеки	28 (1,6)	25 (1,7)	3 (0,2)
Минимум один серьезный побочный эффект Серьезные побочные эффекты (по системам и органам):	26 (1,5)	22 (1,5)	2 (0,1)
• нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	13 (0,8)	10 (0,7)	12 (0,9)
• желудочно-кишечные нарушения	4 (0,2)	2 (0,1)	2 (0,1)
• общие нарушения	–	–	1 (0,1)
• инфекции и инвазии	–	2 (0,1)	–
• травмы, отравления и осложнения процедур	1 (0,1)	–	–
• нарушения обмена веществ и питания	1 (0,1)	–	–
• новообразования	2 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
• нарушения со стороны нервной системы	3 (0,2)	2 (0,1)	2 (0,1)
• нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	–	–	1 (0,1)
• нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	–	1 (0,1)	–
• нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1 (0,1)	–	–
• нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	1 (0,1)	1 (0,1)	–
• хирургические и медицинские процедуры	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
• нарушения со стороны сосудов	–	–	2 (0,1)

Примечания: * – перечислены, если частота превышала 1% как минимум в одной группе. Цифры в квадратных скобках показывают количество пациентов, у которых данные по этой переменной отсутствуют. Данные показывают количество пациентов, в круглых скобках представлены проценты.

комбинированных режимов терапии прогрессивно улучшались клинические и биохимические показатели, по которым оценивался риск развития ССЗ. Эти улучшения оказались более существенными среди пациентов, которые получали комбинации с Пио, особенно Пио + Мет, по сравнению с сочетанием СМ + Мет. Подобное положительное воздействие было особенно заметно в отношении повышения концентрации ХС ЛПВП и снижения уровня ТГ, что вполне согласуется с результатами, полученными в предыдущих рандомизированных исследованиях с Пио [10–12, 15, 20–23].

Сниженный уровень ХС ЛПВП, повышенная концентрация ХС ЛПНП и ТГ, гипергликемия, артериальная гипертензия и курение являются независимыми факторами риска ССЗ у пациентов с СД 2-го типа [24]. Крупнейшие медицинские организации и ассоциации, занимающиеся ССЗ и СД, определили целевые уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, которых необходимо достичь пациентам с СД [4, 19, 25, 26].

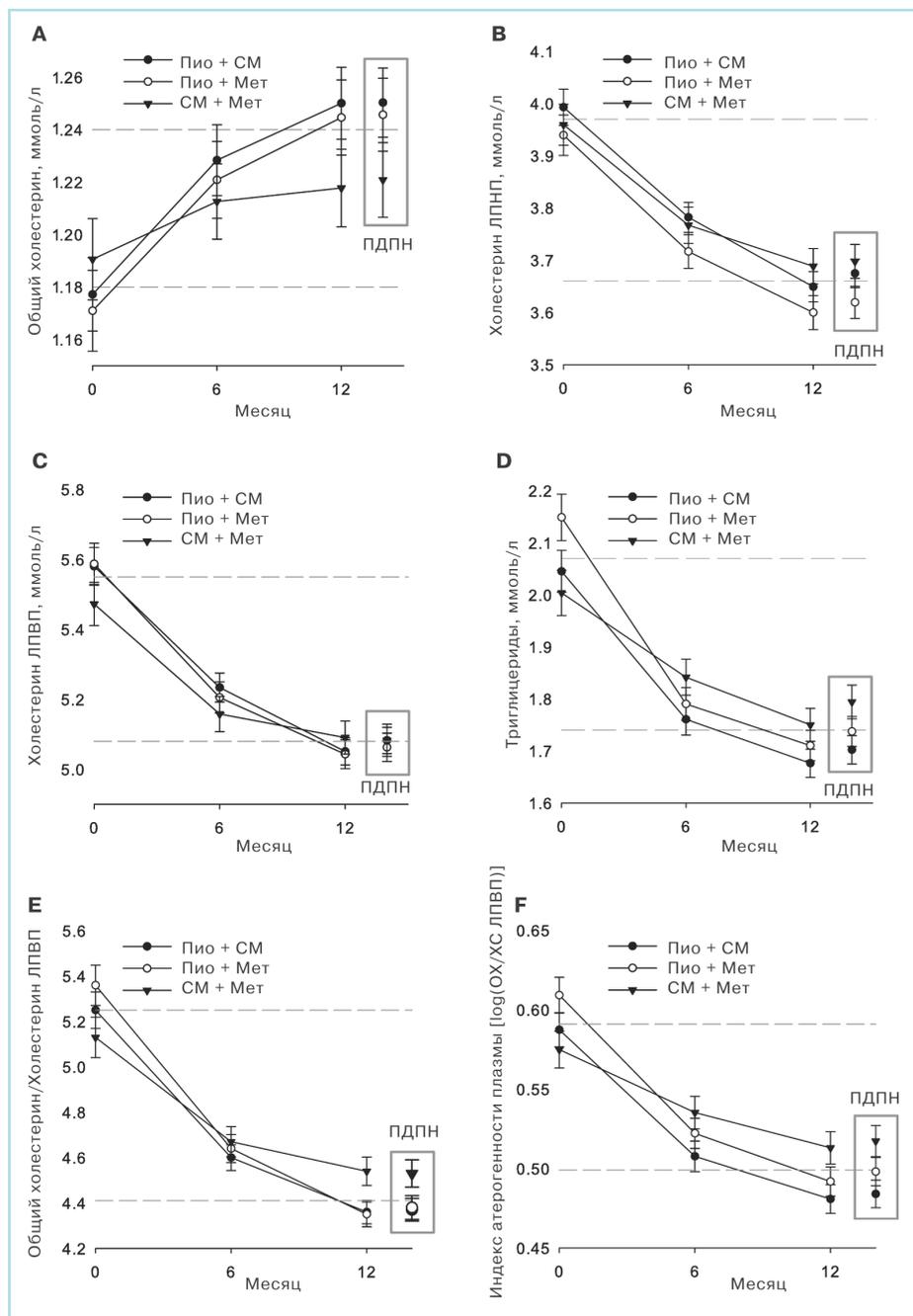


Рис. 2. Динамика концентрации ХС ЛПВП (А), ХС ЛПНП (В), общего ХС (С), триглицеридов (D), соотношения общий ХС/ХС ЛПВП (Е) и индекса атерогенности плазмы (F) между исходным уровнем и 12-м месяцем

Примечания: точки на графиках представляют собой средние значения, величины ошибок даны с ДИ 95%. Две пунктирные горизонтальные линии ограничивают диапазон между средними значениями каждой переменной для общей популяции исходно и на 12-м месяце (данные ПДПН); ПДПН – перенос данных последнего наблюдения.

Несмотря на то, что основной целью в борьбе за снижение риска ССЗ в общей популяции считалось понижение уровня ХС ЛПНП, с патогенезом атеросклероза, помимо общей концентрации, ассоциировали и размер частиц ХС ЛПНП [28]. Режимы терапии с Пио оказывали положительное влияние на атерогенный липидный профиль при СД 2-го типа путем выраженного

увеличения размера частиц ЛПНП и ЛПВП [29, 30]. Именно поэтому дополнительный эффект Пио можно было ожидать в отношении его влияния на субфракции ЛПНП, которые не определяются при определении общего ХС ЛПНП. При этом значительный остаточный сердечно-сосудистый риск продолжает существовать, у пациентов с СД он преимущественно обусловлен низким уровнем ХС ЛПВП и высокой концентрацией ТГ [27, 31]. Были выражены сомнения относительно того, могут ли статины корректировать атерогенную дислипидемию у пациентов с СД 2-го типа, которая характеризуется низким уровнем ХС ЛПВП, повышенным уровнем ТГ и преобладанием маленьких плотных частиц ЛПНП [32]. ИАП считается суррогатным маркером атеросклероза, который обратно коррелирует с размером частиц ЛПНП [18, 33]. В настоящем исследовании, как и в прошлых работах [34, 36], снижение ИАП наблюдали в группах пациентов, получавших комбинации с Пио. Более того, поскольку ИАП обратно коррелирует с инсулинорезистентностью [36], эти данные совокупно свидетельствуют о том, что повышение чувствительности к инсулину, которое демонстрирует Пио, возможно, способствует также развитию антиатерогенного эффекта путем воздействия на атерогенную дислипидемию. В недавно опубликованных отчетах снова подтверждается роль Пио в снижении риска ССЗ посредством воздействия на другие суррогатные маркеры, такие как толщина комплекса интимедиа сонной артерии [37] и размер атеросклеротической бляшки [38]. Таким образом, имеющиеся на данный момент сведения показывают, что улучшение показателей липидного профиля (повышение уровня ХС ЛПВП и снижение – ТГ и ИАП), отмеченное, в частности, в настоящем исследовании, может оказывать выраженный антиатерогенный эффект, что, в свою очередь, ведет к снижению риска макроваскулярных осложнений.

Несмотря на то, что приведенные выше данные указывают, что плеiotропные эффекты Пио благотворно влияют на целый ряд метаболических нарушений у пациентов с СД 2-го типа, истинный потенциал ТЗД, направленный на снижение риска макроваскулярных осложнений, помимо улучшения показателей гликемического и липидного профилей, пока еще только следует доказать. Для этого потребовалось бы изучить клинические конечные точки в рамках

длительных проспективных исследований, которые пока отсутствуют [39]. И хотя результаты исследования PROactive свидетельствуют об этом конкретно на примере пациентов с подтвержденными ССЗ, на сегодня данные относительно такого потенциала в общей популяции пациентов с СД 2-го типа не известны [43–46]. Результаты настоящего исследования особенно интересны в отношении комбинации Пио + Мет, поскольку они показывают, что, вероятно, имеет место дополняющий или, гипотетически, синергетический негипогликемический эффект препаратов, которые способствуют улучшению метаболических нарушений при СД 2-го типа, связанных с сердечно-сосудистым риском. Метформин показал свое существенное положительное воздействие на серьезные клинические конечные точки [47, 48], а пиоглитазон, несмотря на сообщения о повышении риска сердечного приступа на фоне приема ТЗД [49], ассоциировался со снижением риска нефатального инфаркта миокарда, смерти и инсульта [40, 50]. В дополнение к этому, ряд мета-анализов не смогли показать связь между Пио и повышением сердечно-сосудистого риска [50, 51], а увеличение частоты случаев задержки жидкости в организме, связанное с лечением ТЗД, не ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистой смерти, а ассоциируется с хронической сердечной недостаточностью на фоне левожелудочковой дисфункции [46]. Кроме того, эхокардиографическое обследование в процессе лечения Пио указывало на небольшой и неустойчивое воздействие [52, 53], что подтверждает мнение о том, что ТЗД не оказывают прямого влияния на сердечную мышцу [54]. В данном исследовании комбинацию Пио + Мет назначали преимущественно тем пациентам, которые ранее получали Мет в качестве монотерапии, у большинства таких пациентов отмечалась избыточная масса тела или ожирение.

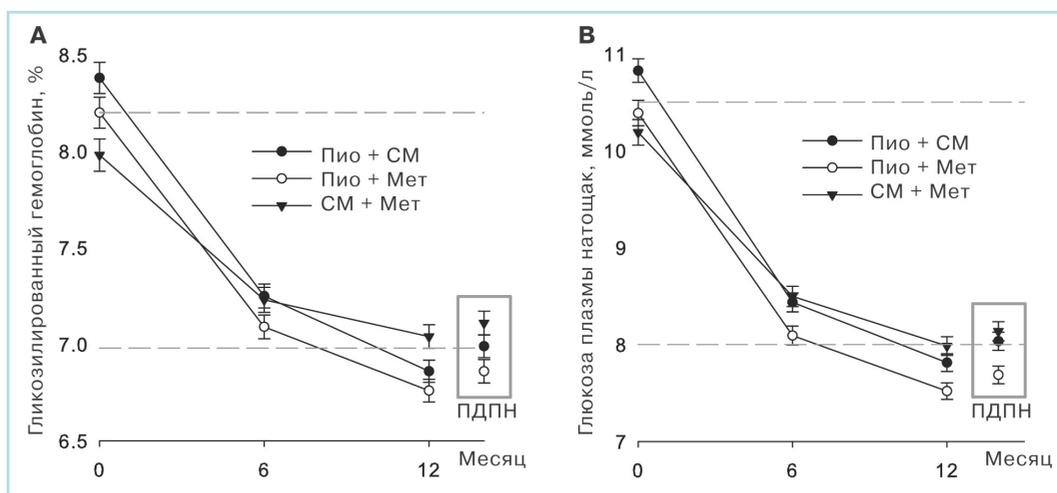


Рис. 3. Динамика концентрации гликозилированного гемоглобина (А) и глюкозы плазмы натощак (В) между исходным уровнем и 12-м месяцем

Примечания: точки на графиках представляют собой средние значения, величины ошибок даны с ДИ 95%. Две пунктирные горизонтальные линии ограничивают диапазон между средними значениями каждой переменной для общей популяции исходно и на 12-м месяце (данные ПДПН); ПДПН – перенос данных последнего наблюдения.

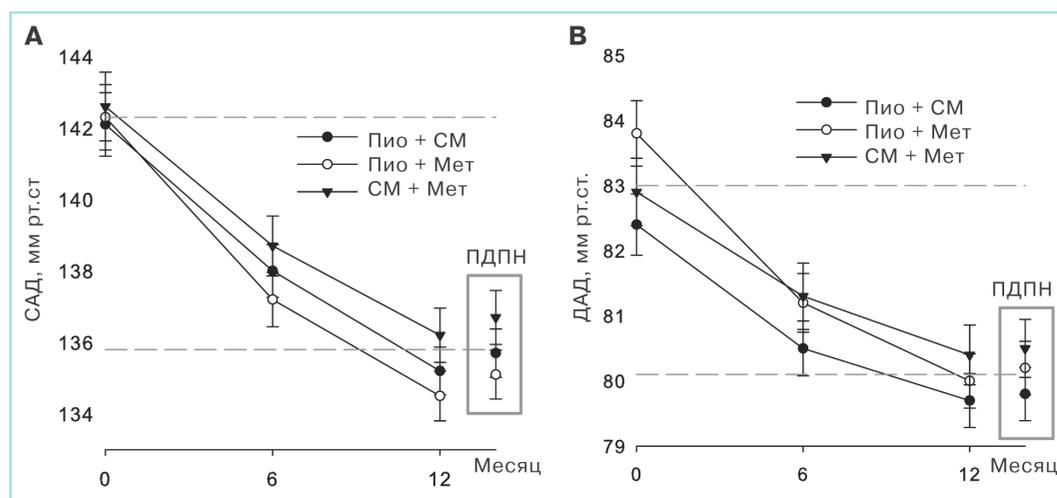


Рис. 4. Динамика показателей систолического (А) и диастолического (В) артериального давления между исходным уровнем и 12-м месяцем

Примечания: точки на графиках представляют собой средние значения, величины ошибок даны с ДИ 95%. Две пунктирные горизонтальные линии ограничивают диапазон между средними значениями каждой переменной для общей популяции исходно и на 12-м месяце (данные ПДПН); ПДПН – перенос данных последнего наблюдения.

Переход с монотерапии Мет на комбинацию Пио + Мет может быть необходимым некоторым пациентам, которые в стандартном режиме чаще переходят на комбинированную терапию Мет + Мет, если монотерапия Мет не оказывает ожидаемого терапевтического результата.

Несмотря на то, что одним из ограничений данного отчета является тот факт, что он основан на совокупных результатах двух отдельных исследований, следует отметить, что проводились они практически одновременно по одному и тому же протоколу в двух странах средиземноморского региона, где население характеризуется сходным образом жизни. Вот почему результаты этих исследований можно рассматривать как результаты,

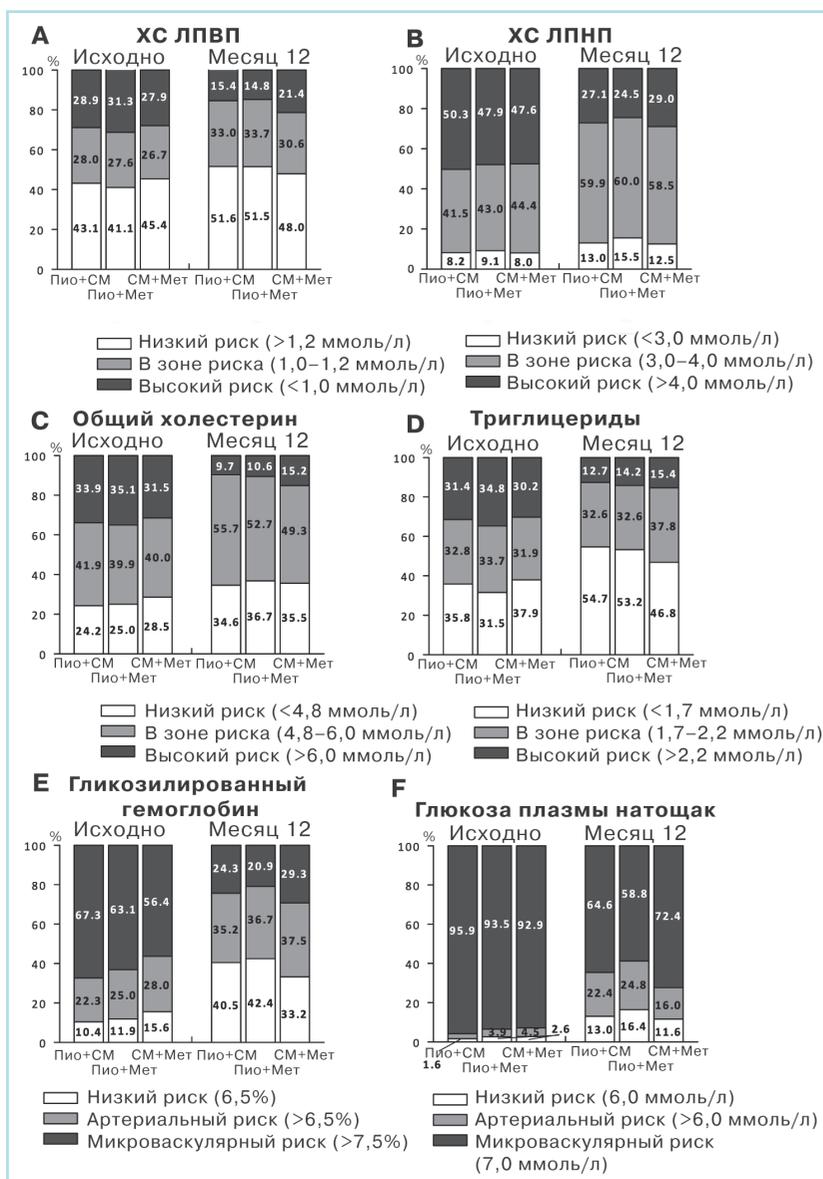


Рис. 5. Распределение пациентов (%) согласно диапазонам риска развития сердечно-сосудистых событий и сосудистых осложнений по классификации EDPG в зависимости от липидного профиля (А–D) и гликемического статуса (Е, F)

которые можно было бы получить в едином исследовании, проводящемся в нескольких странах. Результаты нерандомизированных исследований, как, например, настоящее, в отличие от рандомизированных, обычно характеризуются меньшим уровнем доказательности. Зато, в свою очередь, они дают такое преимущество, как возможность посмотреть на актуальную эффективность лечения, если учесть, что в клинической практике имеет место систематическая ошибка в виде нерандомизированного назначения лечения. К другим статистическим особенностям исследования можно отнести обычные дозировки лекарственных средств и применение целого спектра препаратов СМ, в отличие от предыдущих клинических исследований по ТЗД.

Выводы

Помимо положительного влияния на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа, комбинации с Пио, которые изучались в ходе данного исследования, также оказывали положительное влияние на различные метаболические нарушения, которые ассоциируются с сердечно-сосудистым риском. Важно отметить, что схемы лечения с Пио ассоциировались с более выраженной атерогенной защитой, чем комбинация СМ + Мет. Несмотря на то, что вопрос об истинном снижении риска макроваскулярных осложнений требует оценки в режиме длительных исследований, результаты данного исследования в условиях реальной клинической практики свидетельствуют в пользу применения предложенных комбинаций с Пио в качестве второй линии терапии СД 2-го типа, особенно у пациентов с дислипидемией.

Список литературы находится в редакции