

Пиоглитазон: механизмы защиты от сердечно-сосудистых заболеваний (часть II)*

О.Н. БАРНА, д. мед. н., профессор

*Окончание. Начало – в журнале «Ліки України» №2 (158)/2012.

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Пиоглітазон: механізми захисту від серцево-судинних захворювань (частина II)

О.М. Барна

Пиоглітазон може впливати на патофізіологію серцево-судинних захворювань одразу на кількох ключових етапах розвитку цих захворювань, включаючи атерогенез, запалення бляшки, відрив бляшки і порушення гемостазу, а також мікроангіопатію.

Ключові слова: пиоглітазон, цукровий діабет 2-го типу, судинний ризик, серцево-судинні захворювання, макроваскулярні ускладнення

Summary

Pioglitazone and Mechanisms of CV Protection

O.M. Barna

Pioglitazone may influence CVD pathophysiology at multiple points in the disease process, including atherogenesis, plaque inflammation, plaque rupture and haemostatic disturbances, as well as microangiopathy.

Key words: pioglitazone, type 2 diabetes, vascular risk, CVD, macrovascular complications

Продолжая обсуждение темы влияния пиоглитазона на различные звенья атеросклеротического процесса, ниже проанализируем некоторые ключевые механизмы развития и дестабилизации атеросклероза (прежде всего – обмен липидов, хроническое воспаление) в ракурсе влияния на эти процессы пиоглитазона, а также обсудим некоторые сосудистые его эффекты.

Улучшение атерогенного липидного профиля: является ли влияние на холестерин липопротеидов высокой плотности ключевым компонентом антиатерогенного эффекта пиоглитазона?

Посредством влияния на холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и насыщенные триглицериды (ТГ) частиц липопротеидов пиоглитазон значительно улучшает атерогенный липидный профиль, который характеризует сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 4]. За последние годы довольно подробно были изучены механизмы, которые лежат в основе антиатерогенных свойств ЛПВП [5]. Механизмы эти сложны и, вероятно, вовлекают в себя антиоксидантные, антитромботические, противовоспалительные, антиапоптозные и антиинфекционные свойства, равно как и воздействие на функцию и восстановление эндотелия. В частности, ЛПВП участвуют в процессе стимулирования выхода холестерина («обратный транспорт холестерина») из артериальной стенки в печень для последующей экскреции. При наличии атеросклеротических поражений это относится, в первую очередь, к макрофагам – основным клеткам, которые перенасыщены холестерином.

К ЛПВП относится целое гетерогенное семейство частиц с разнообразными, отличными друг от друга свойствами, и способность ЛПВП защищать сосудистую сеть, возможно, отражает качество ЛПВП, точнее – их субфракционный состав, а также функцию его отдельных компонентов [5]. У пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) нарушенное функционирование ЛПВП никогда не вызывает сомнения и, возможно, является важным фактором в быстро прогрессирующем развитии атеросклероза, которое часто наблюдается при определенных метаболических заболеваниях, в частности, при СД 2-го типа [5]. Таким образом, по всей видимости, именно то, до какой степени терапевтическое вмешательство способно улучшить общую функцию ЛПВП, следует считать более важной детерминантой, влияющей на сердечно-сосудистые исходы, чем абсолютные показатели общего холестерина ЛПВП *per se*.

На данный момент изучено и установлено, что пиоглитазон как в монотерапии, так и при добавлении к другим пероральным медикаментам способен повышать уровень ЛПВП примерно на 10–20% от исходного уровня (~10% vs. плацебо или другие пероральные гипогликемические препараты) [5]. Пиоглитазон, похоже, повышает уровень ЛПВП путем стимулирования печеночного синтеза апоA-I *de novo*, но при этом не оказывает влияния на выведение из печени белка ЛПВП или холестерина ЛПВП (возможно, наличием именно этого эффекта объясняется слабое действие PPAR α – α -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом). Недавно проведенный анализ на данных из исследования CHICAGO, возможно, подтверждает, что в основе влияния пиоглитазона на прогрессирование атеросклероза важную роль может играть как раз повышение уровня ЛПВП. Из всех изменений

в метаболических параметрах, которые отмечались в ходе лечения, только повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня инсулина считались предикторами замедления процесса увеличения толщины интима-медиа сонной артерии (ТИМСА), которым характеризовалось лечение пиоглитазоном. Похожие анализы данных из исследований PERISCOPE и PROactive пока находятся лишь на стадии выполнения; их результаты, вероятно, представят более глубокое понимание этой очевидной ассоциации.

В дополнение к воздействию на ЛПВП лечение пиоглитазоном также ассоциируется с хорошо изученным снижением на 15–20% показателей ТГ натощак ввиду существенного снижения количества ТГ, представленных в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [3, 6]. В условиях постпрандиального состояния (после приема пищи) пиоглитазон также ассоциируется со значительно более качественной утилизацией хиломикрон и метаболизмом остатков атерогенных хиломикрон. Все это, в сочетании с подтвержденными данными о снижении уровня ЛПОНП и ТГ натощак, обуславливает повышение качества клиренса ТГ в постпрандиальном статусе на 35% [3]. Пиоглитазон (как в монотерапии, так и в комбинированном режиме) также снижает уровень атерогенных частиц ЛПНП малой плотности, повышая при этом уровень более крупных и менее атерогенных фракций ЛПНП [7]. Примечательно, что неодинаковый эффект, оказываемый пиоглитазоном на разные фракции ЛПНП, дополняют и усиливают схожие эффекты симвастатина.

Еще одним аспектом, влияющим на формирование дислипидемии при СД 2-го типа и инсулинорезистентности, является повышенный уровень свободных жирных кислот (СЖК), который, однако, не получает такого внимания специалистов, как другие, более типичные липидные факторы риска. Повышенный уровень СЖК в плазме крови ассоциируется с накоплением жиров в тканях организма, что ведет к активации провоспалительного пути фактора транскрипции NF-κB и экспрессии провоспалительных и проатерогенных цитокинов, а также к снижению выработки оксида азота в эндотелиальных клетках. Кроме того, они могут влиять на эти процессы напрямую через тол-подобные рецепторы мембраны. Длительное лечение пиоглитазоном ассоциируется со значительным снижением уровня СЖК натощак [8].

Воспалительные процессы и атеросклероз

Воспаление считается основополагающим фактором, инициирующим развитие и прогрессирование атеросклероза [9]. Это может иметь особенное значение в случае с СД 2-го типа, при котором атеросклеротические бляшки, судя по всему, характеризуются более выраженным воспалительным статусом с большей инфильтрацией макрофагов, Т-лимфоцитов и других активированных воспалительных клеток. В одном из недавно проведенных исследований, в котором участвовали пациенты с высоким исходным уровнем С-реактивного белка (СРБ) и низким уровнем холестерина ЛПНП, были представлены дальнейшие сведения в пользу связи между аномальными показателями СРБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, исследуемый препарат розувастатин приводил к выраженному антиатеросклеротическому действию (в результате чего снижался относительный риск развития сердечно-сосудистых

Піоглар®

піоглітазон 15 мг, 30 мг

- Зменшення інсулінрезистентності та підвищення чутливості тканин до інсуліну
- Мінімальний ризик гіпоглікемій
- Застосування в монотерапії та в комбінації з іншими групами препаратів
- Зниження частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД типу II
- Потенціювання дії статинів*



РП.№ UA/3229/01/01, UA/3229/01/02 від 25.05.2010
 Інформація для дипломованих спеціалістів медичної сфери.
 Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату.

* Демидова Т.Ю., Титова О.И. Эффективность применения пиоглитазона у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с окirenном. РМЖ 2006, том 14, №26. Тронко Н.Д. и др. Пероральная сахароснижающая терапия больных СД 2-го типа: тактика и ближайшие перспективы. Здоровье Украины №4, февраль, стр.11–12. Sirtanleiner R, Wettenberg DJ, Tan MH et al. Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline antihyperlipidemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). Am J Cardiol. 2009 Jul 15; 104 (2):234-9. Epub 2009 Jun3.

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua

Представництво в Україні:
 м. Київ, вул. Гришка, 3-а,
 тел. (044) 492-82-18; факс: 492-82-19

явлений и смертности по сравнению с плацебо), возможно, посредством уменьшения воспаления, что определялось по снижению уровня СРБ. Действуя на клетки жировой ткани и печени, пиоглилизон приводит к улучшению показателей крови по целому ряду биомаркеров воспаления и ССЗ, например, СРБ, адипонектина, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) (маркер нестабильности бляшки) и ИАП-1 [6–8, 10, 11]. Однако пиоглилизон, по всей видимости, оказывает еще и прямое воздействие на воспалительные процессы в сосудистой сети. В одном из недавних исследований на свиньях было напрямую показано, что пиоглилизон ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток в поврежденную стенку сосуда путем блокирования NF-κB-зависимого и опосредованного MCP-1 пути. В частности, пиоглилизон напрямую влияет на несколько ключевых типов сосудистых клеток, которые, как считается, играют роль в атерогенезе: эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) и макрофаги/моноциты. В эндотелиальных клетках пиоглилизон ингибирует воспаление эндотелия и адгезию моноцитов и снижает степень дисфункции эндотелия.

Помимо прочего, в многочисленных исследованиях было показано, что пиоглилизон может улучшать функцию эндотелия периферических сосудов у пациентов с СД 2-го типа и функцию эндотелия коронарных сосудов у пациентов с ИБС. Исследования на животных показывают, что эндотелий-зависимая вазодилатация, возникающая на фоне применения пиоглилизона, опосредуется действием оксида азота, а улучшения, которые отмечаются в пораженной эндотелий-зависимой связи, могут вовлекать в себя снижение активности оксидативного стресса путем повышения уровня супероксиддисмутазы (СОД), подавления активности НАДФ-Н-оксидазы и снижения уровня эндотелина-1 (что объясняется ингибированием сигнального пути AP-1) [13]. В последних по времени проведения исследованиях показана механистическая связь между эффектом пиоглилизона на адипонектин и сосудорасширяющей активностью эндотелия. Пиоглилизон также увеличивает количество и усиливает функцию клеток-предшественников эндотелия и их миграционный ответ, обеспечивая, таким образом, потенциал для механизмов регенерации при атеросклерозе [14]. Кроме того, как было показано, *in vitro* модели гематоэнцефалического барьера пиоглилизон регулирует механизмы эндотелиального транспорта стерола, при этом не нарушая важнейших свойств барьера, и это, вероятно, облегчает отток лишнего холестерина из центральной нервной системы.

Гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) играют важную роль в раннем атеросклерозе посредством накопления липидов бляшки, выработки внеклеточного матрикса и высвобождением воспалительных цитокинов. Пиоглилизон ингибирует пролиферацию и миграцию ГМКС, а также увеличивает апоптоз ГМКС [15]. Как было показано в клинических исследованиях и на моделях животных, ингибирование пролиферации ГМКС, которое отмечается на фоне пиоглилизона, вероятно, вносит свой вклад в замедление процесса увеличения ТИМСА и блокирование повторных стенозов.

Роль опосредованного макрофагами воспаления в патогенезе атеросклероза подтверждается данными сразу по несколь-

ким направлениям [9]. В условиях *in vivo* пиоглилизон вынуждает моноциты из циркулирующей крови человека дифференцироваться в макрофаги противовоспалительного фенотипа M2, а не провоспалительного и проатерогенного фенотипа M1, учитывая, что клетки обоих фенотипов обнаруживаются в атеросклеротических бляшках у человека. Кроме того, пиоглилизон повышает экспрессию генов LXR-альфа и ABCA1, которые облегчают выход холестерина из макрофагов и понижают степень накопления холестерилэфиров (т.е. образование пенистых клеток) в макрофагах.

Считается, что нечувствительность к инсулину, как и гиперинсулинемия, стимулирует тромбогенез, в связи с этим можно предположить, что препараты, которые повышают чувствительность к инсулину, возможно, имеют и соответствующие антитромботические свойства. Учитывая это, вполне резонными кажутся данные, полученные в моделях на животных, которые показывают, что пиоглилизон защищает от образования тромбов и улучшает показатели гемостатических переменных (ИАП-1, sCD40, фактор Виллебранда, фактор коагуляции FVII:C, антиген фактора коагуляции FVII:Ag) у человека, в том числе у пациентов с СД 2-го типа и/или ИБС [10, 11]. Более того, пиоглилизон ингибирует активацию тромбоцитов у человека. Подобные эффекты могут помогать организму бороться с состоянием повышенной склонности к коагуляции, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию, которая характерна для СД 2-го типа [16].

Влияние пиоглилизона на сосуды

ТИМСА является маркером атеросклероза коронарных артерий и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [10, 11]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что использование в течение 18 месяцев пиоглилизона замедлило увеличение ТИМСА по сравнению с глимепиридом [12]. Внутрисосудистое УЗИ можно считать оправданно точным и надежным способом оценки влияния терапии на прогрессирование коронарного атеросклероза [13]. В РКИ, в котором сравнивался эффект пиоглилизона с глимепиридом, попытались оценить прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа, используя внутрисосудистое УЗИ [14], и было показано достоверное снижение уровня прогрессирования коронарного атеросклероза при использовании пиоглилизона [14]. В ретроспективном когортном исследовании, в котором была использована общая база данных практических исследований Великобритании с целью оценить исходы ССЗ [15], был подтвержден относительно неблагоприятный профиль риска при использовании производных сульфонилмочевины по сравнению с метформином. Интересно, что это исследование не связывало тиазолидиндионы с риском развития инфаркта миокарда. Пиоглилизон ассоциировался со снижением риска смертности от всех причин по сравнению с метформином и также имел благоприятный профиль снижения риска по сравнению с розиглилизонем [15].

Группа, которая провела мета-анализ по розиглилизону, запустивший всю дискуссию [2], провела подобный мета-анализ исследований по пиоглилизону [16]. Этот анализ под-

твердил, в отличие от мета-анализа по розиглитазону, что пиоглитазон имел благоприятный эффект на ишемические сосудистые события, что определяется его эффективностью в снижении уровня глюкозы крови [16]. В мета-анализе по пиоглитазону было показано, что лечение этим препаратом достоверно ($p < 0,002$) увеличивает риск развития сердечной недостаточности [16], но, к сожалению, в мета-анализе по розиглитазону этот параметр не уточнялся [8].

Таким образом, пиоглитазон может влиять на патофизиологию ССЗ сразу на нескольких ключевых этапах развития этих заболеваний, включая атерогенез, воспаление бляшки, отрыв бляшки и гемостатические нарушения (т.е. образование тромба/эмболии), а также микроангиопатию. В свете этого, интересными представляются недавно полученные данные о том, что защита от сердечно-сосудистых явлений может распространяться

на еще более тонкий уровень, на котором задействуется уже защита миокарда и мозговой ткани от ишемического повреждения во время развития и/или уже после развившегося осложнения. Однако для подтверждения описанных эффектов и их роли в профилактике ССЗ у людей необходимы клинические исследования. Хочется надеяться, что продолжающиеся на данный момент исследования (включая дальнейшие анализы данных из завершенных визуализирующих исследований по атеросклерозу, например, исследований CHICAGO и PERISCOPE) помогут продвинуться дальше в понимании механизмов, которые лежат в основе защитного эффекта пиоглитазона в отношении сердечно-сосудистой системы. В свою очередь, подобные анализы данных могут открыть дорогу к новым вопросам в этом направлении, что, в конечном итоге, укажет нам путь к новым терапевтическим возможностям.

Литература

1. Ryder R.E.J. 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 // *British J. of Diabetes and Vascular Disease*. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 113–120.
2. Razani B., Chakravarthy M.V., Semenkovich C.F. Insulin resistance and atherosclerosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 603–621.
3. Al Majali K., Cooper M.B., Staels B. et al. The effect of sensitisation to insulin with pioglitazone on fasting and postprandial lipid metabolism, lipoprotein modification by lipases, and lipid transfer activities in type 2 diabetic patients // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 527–537.
4. Betteridge D.J. Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein metabolism // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9. – P. 640–647.
5. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 342–374.
6. Chiquette E., Ramirez G., Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2097–2104.
7. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1547–1554.
8. Roden M., Mariz S., Brazzale A.R., Pacini G. Free fatty acid kinetics during long-term treatment with pioglitazone added to sulfonylurea or metformin in type 2 diabetes // *J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 265. – P. 476–487.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
10. Forst T., Karagiannis E., Luebben G. et al. Pleiotropic and anti-inflammatory effects of pioglitazone precede the metabolic activity in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197. – P. 311–317.
11. Derosa G., D'Angelo A., Ragonesi P.D. et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome // *J. Int. Med. Res.* – 2006. – Vol. 34. – P. 545–555.
12. Mehta J.L., Hu B., Chen J., Li D. Pioglitazone inhibits LOX-1 expression in human coronary artery endothelial cells by reducing intracellular superoxide radical generation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2203–2208.
13. Matsumoto T., Noguchi E., Kobayashi T., Kamata K. Mechanisms underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 42. – P. 993–1007.
14. Wang C.H., Ting M.K., Verma S. et al. Pioglitazone increases the number and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 1051.e1–8.
15. Aizawa Y., Kawabe J., Hasebe N. et al. Pioglitazone enhances cytokine-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells and reduces intimal hyperplasia // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 455–460.
16. Carr M.E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // *J. Diabetes Complications*. – 2001. – Vol. 15. – P. 44–54.