

Авандия остается одним из препаратов выбора в лечении сахарного диабета 2 типа

М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева, Е.М. Клебанова,
А.Г. Кузин, М.Э. Тельнова, В.М. Кремская

Москва

Несмотря на значительные успехи клинической и экспериментальной диабетологии, достигнутые за последние 20 лет, актуальность проблемы сахарного диабета не только не уменьшается, а наоборот – значительно возрастает. Это связано с тем, что до настоящего времени все еще не удается найти действенных методов и средств, способных остановить эпидемию сахарного диабета во всем мире. Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться и, по уточненным данным экспертов ВОЗ, к 2010 г. в мире будет насчитываться более чем 239,4 млн, а к 2025 г. – 380 млн больных сахарным диабетом, из которых около 90% приходится на долю больных диабетом 2 типа.

Практически аналогичная ситуация по распространенности и заболеваемости сахарным диабетом наблюдается и в Российской Федерации.

Истинное количество больных сахарным диабетом 2 типа трудно поддается определению, так как на одного диагностированного больного сахарным диабетом приходится от 2-х до 4-х больных с невыявленным сахарным диабетом или предиабетом. Как указывает Z. T. Bloomgarden, в США в 2003 г. зарегистрировано 13,8 млн больных, страдающих сахарным диабетом; 5 млн человек имеют недиагностированные формы диабета, а 41 млн жителей США имеют предиабет. Сахарный диабет 2 типа обусловлен инсулиновой резистентностью и недостаточностью функции β -клеток. Индивидуальным сочетанием этих двух основных причин объясняется особенность течения и эффективность применяемой терапии.

Однако основным компонентом в патогенезе сахарного диабета 2 типа является инсулиновая резистентность, наличием которой обусловлено повышенное образование глюкозы печенью и снижение инсулино-опосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями. Установлено, что инсулиновая резистентность при сахарном диабете 2 типа первична. Несмотря на это, нормальное состояние обмена углеводов в течение длительного времени (годы и десятки лет) обеспечивается за счет повышенной секреции инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Длительность такой компенсаторной функции зависит от наличия определенных генетических и многочисленных внешнесредовых факторов. Снижение способности β -клеток к адекватной секреции инсулина сопровождается развитием нарушенной толерантности к глюкозе, а затем – сахарного диабета.

Увеличение частоты и распространенности сахарного диабета и его поздних осложнений сопровождается растущими расходами, связанными как с лечением сахарного диабета, так и его осложнений. При этом большая часть всех средств, расходуемых на диабет, приходится на лечение и реабилитацию поздних сосудистых его осложнений. Показатели компенсации углеводного обмена (уровень HbA1c 6,5% или менее), соответствующие рекомендациям IDF и ADA, не достигаются более, чем из 60% больных, и течение сахарного диабета остается декомпенсированным, что создает благоприятные условия для формирования и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета. В опубликованном в 2005 г. IDF «Общем руководстве по лечению сахарного диабета 2 типа» еще раз подчеркивается необходимость поддержания HbA1c на уровне 6,5% или ниже, что сводит к минимуму опасность возникновения сосудистых осложнений диабета. Мониторинг гликемического контроля проводится определением содержания HbA1c в крови каждые 3–6 мес. Для лечения используют традиционные препараты метформина и сульфонилмочевинны, которые могут применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании. Тиазолидиндионы обладают рядом дополнительных эффектов, способствующих снижению

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи IDF рекомендует предусматривать в национальных стандартах лечения сахарного диабета 2 типа наличие и препаратов из группы тиазолидиндионов.

Алгоритм лечения сахарного диабета всегда включает диету, физическую активность, обучение больного и контроль углеводного обмена, применение сахароснижающих препаратов, секретогенов, сульфонилмочевинные препараты и бигуанидов (метформин). За последние 7–9 лет в клиническую практику были внедрены секретогены несульфонилмочевинной группы – глитазиды (новоном и старликс) производные аминокислот, обладающие коротким периодом действия и получившие в этой связи названия прандиальные регуляторы, а также глитазоны или тиазолидиндионы или сенситайзеры инсулина, основной терапевтический эффект которых связан с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличением поглощения глюкозы периферическими тканями.

Тиазолидиндионы являются уникальными соединениями, влияющими на одну из основных причин развития заболевания – инсулинорезистентность. Глитазоны относятся к агонистам ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пироксисом (PPAR- γ). Биологический эффект глитазонов проявляется улучшением биологического действия инсулина в скелетных мышцах, жировой ткани и в печени. Активирование PPAR- γ сопровождается многочисленными метаболическими и сосудистыми эффектами, как следствие ингибирования или повышения экспрессии значительного количества генов, включая гены, принимающие участие в контроле углеводного и жирового обмена, микроциркуляции, свертывающей системы и воспалительного ответа организма. Глитазоны повышают неокислительное распределение глюкозы в тканях и обмен неэстерифицированных или свободных жирных кислот (НЭЖК или СЖК). Они обладают также умеренным антигипертензивным действием, изменяя профиль липидов в сыворотке крови, повышая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), снижая концентрацию липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и повышая содержание более крупных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП), обладающих менее выраженным атерогенным эффектом триглицеридов и улучшая гемореологические показатели, что сопровождается снижением риска развития сосудистых осложнений диабета (табл. 1).

Таким образом, тиазолидиндионы (сенситайзеры или глитазоны) являются высокоаффинными агонистами PPAR γ , которые повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровож-

Таблица 1

Влияние глитазонов на показатели факторов риска развития сосудистых осложнений диабета	
Показатели факторов риска	Изменение показателей факторов риска
Гипергликемия	Снижение показателей гликемии и уровня гликогемоглобина
Дислипидемия	Снижение уровня триглицеридов и снижение ЛОНП. Повышение холестерина ЛВП и более крупных частиц ЛНП
Гипертензия	Снижение АД
Маркеры эндотелиального воспаления	Снижение С-реактивного белка; фибриногена; α -ФНО и матриксной металлопротеиназы-9
Маркеры повышенного тромботического риска	Снижение ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) и снижение агрегации тромбоцитов

дается снижением уровня глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови как у экспериментальных животных с диабетом, так и у больных СД 2. В этой связи, глитазоны имеют определенные преимущества перед другими сахароснижающими препаратами.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния углеводного, липидного обменов и секреции некоторых гормонов жировой ткани на фоне лечения Авандией (росиглитазоном).

Материалы и методы

Обследовано 42 больных (30 женщин и 12 мужчин) в возрасте $62,44 \pm 7,69$ лет, страдающих СД 2 с длительностью заболевания $6,08 \pm 3,95$ лет.

До и через 3 мес после окончания наблюдения всем больным проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее следующие показатели: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (гликемия, липиды, печеночные ферменты, электролиты), уровень гликозилированного гемоглобина; определялась масса и индекс массы тела (ИМТ), соотношение объема талии к объему бедер. На первом визите к получаемой терапии дополнительно назначалась Авандия (4 мг в сутки). На втором и последующих визитах проводили определение глюкозы до и через 2 часа после приема пищи. Полученные данные о состоянии углеводного обмена являлись основанием для коррекции терапии на втором визите. На 3-м и 4-м визитах в большинстве случаев отменялась проводимая ранее терапия, а доза авандии в случае необходимости увеличивалась до 8 мг в сутки. На 5-м заключительном визите проводилось полное клиническое и лабораторное обследование.

Содержание лептина, растворимого рецептора к лептину, инсулина и грелина в сыворотке крови определялось в биохимической и лаборатории гормональных исследований ФГУ ЭНЦ Ростехнологий с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) (иммунно-ферментный анализ), содержание α -фактора некроза опухолей (α -ФНО) – с помощью стандартных наборов фирмы «Biosource» (Бельгия), определение адипонектина, резистина – с помощью стандартных наборов фирмы «BioVendor» для определения с использованием иммуно-ферментного анализа (ИФА).

До включения в настоящее исследование больные получали лечение диабетом МВ (8 больных), сиофором (7 больных), глюкофажем (6 больных), манинилом (4 больных), амарилом (3 больных), глимазом (2 больных), инсулином (3 больных), новонормом и глюкобаем (по 1 больному) и 7 больных получали только диетотерапию. У 11 больных диагностирована нейропатия, у 6 – нефропатия и у 4 – препролиферативная ретинопатия.

По данным анамнеза, у 23 обследованных больных в течение нескольких лет имела гипертензия, а у 15 – ишемическая болезнь сердца, в том числе у 5 больных – I функционального класса, у 10 больных – II функционального класса. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы на протяжении лечения показало, что ни у одного из них не было ухудшения как клинической картины, так и данных ЭКГ-исследований.

К концу периода наблюдения 20 больных получали только Авандию в дозе 4 мг (18 больных) и в дозе 8 мг (2 больных) в сутки. У остальных больных прием Авандии сочетался с метформинном (глюкофаж или сиофор) – 14 больных, с препаратами сульфонилмочевины – 5 больных, с инсулином – 2 больных и 1 – с глюкобаем. Инсулинотерапия была отменена у 1 больного, который в дальнейшем находился на терапии авандией, а у 2 других больных дозы инсулина длительного действия были снижены на 50%, и, таким образом, им проводилась комбинированная терапия (инсулин+Авандия).

Результаты и их обсуждение

Под влиянием проводимого лечения клиническое состояние больных и показатели углеводного обмена улучшились, что сопровождалось статистически достоверным снижением гликемии в плазме крови натощак с $10,69 \pm 2,56$ до $8,42 \pm 1,73$ ммоль/л ($p=0,0004$). Наряду с этим уровень гликозилированного гемоглобина в крови уменьшился с $8,1 \pm 1,68$ до $7,75\%$ ($p=0,19$). Улучшение состояния показателей углеводного обмена сопровождалось статистически значимым снижением уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови с $19,16 \pm 8,31$ до $12,04 \pm 6,53$ нг/мл ($p=0,005$). Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что улучшение состояния углеводного обмена произошло не за счет дальнейшего повышения функции островкового аппарата поджелудочной железы и секреции инсулина, а за счет снижения инсулиновой резистентности и улучшения утилизации глюкозы на периферии, что и явилось причиной снижения уровня ИРИ в сыворотке крови, создавая благоприятные условия для восстановления нормальной функции островкового аппарата поджелудочной железы.

На фоне приема Авандии отмечено повышение содержания общего холестерина в сыворотке крови с $5,69 \pm 0,9$ до $6,2 \pm 1,13$ ммоль/л ($p=0,03$). Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови также увеличилась с $3,35 \pm 0,85$ до $4,27 \pm 0,99$ ммоль/л ($p=0,005$). Аналогичная ситуация отмечена и в отношении холестерина липопротеидов высокой плотности, уровень которого в сыворотке увеличился с $1,53 \pm 0,31$ до $1,57 \pm 0,27$ ммоль/л ($p=0,32$). Содержание триглицеридов в сыворотке крови обследованных больных незначительно снизилось – с $2,14 \pm 0,88$ до $1,93 \pm 0,75$ ммоль/л.

Содержание лептина в сыворотке крови до начала терапии Авандией составило $40,3 \pm 24,2$ нг/мл, а в конце наблюдаемого периода его уровень снизился до $26,92 \pm 15,48$ нг/мл ($p=0,014$), что согласуется с данными, полученными А. В. Mayerson и соавт.

Улучшение клинического состояния больных сопровождалось снижением массы тела с $86,63 \pm 13,68$ до $85,44 \pm 12,74$ кг ($p=0,38$). Также статистически не значимым было и уменьшение ИМТ с $31,67 \pm 4,57$ до $31,19 \pm 4,23$ ($p=0,34$), тогда как отношение окружности талии к окружности бедер осталось практически без изменений: с $0,886 \pm 0,069$ до $0,887 \pm 0,067$ ($p=0,47$).

Как отмечалось выше, состояние сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ не ухудшилось, тогда как со стороны артериального давления отмечено некоторое улучшение: систолическое давление снизилось с $141,25 \pm 12,9$ до $138,91 \pm 10,92$ ($p=0,26$), а диастолическое – с $85,16 \pm 8,01$ до $81,94 \pm 5,98$ ($p=0,06$). Задержка жидкости и умеренные отеки на голенях наблюдались у больного, находившегося на терапии Авандией в сочетании с инсулином, и которые исчезли после исключения из терапии инсулина и добавления глюкофажа.

Таким образом, у обследованных нами больных на фоне терапии Авандией наблюдалось улучшение показателей углеводного обмена, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина и гликемии натощак. Изменения, наблюдаемые в липидном обмене, характеризовались незначительным повышением холестерина ЛВП и статистически значимым увеличением уровня общего и холестерина ЛНП, а также незначительным снижением концентрации триглицеридов и статистически значимым уменьшением уровня лептина в сыворотке крови.

Наряду с этим у обследованных больных отмечалось улучшение самочувствия и клинического состояния, сочетающееся с некоторым уменьшением массы тела, тогда как ИМТ и соотношение окружности талии к окружности бедер практически не изменилось. На фоне проводимой терапии незначительно уменьшились показатели АД, что в большей степени относится к показателям диастолического давления. Перечисленные нами изменения в показателях клинического и лабораторного обследования у обследованных нами больных совпадают с наблюдениями

различных авторов, которые представлены в обзоре по применению росиглитазона для лечения больных СД 2.

Имеется необходимость изучения влияния различных сахароснижающих препаратов на функциональную активность сердечной мышцы и состояние сердечно-сосудистой системы.

Опубликованы результаты исследований, в которых изучалось влияние росиглитазона на течение сахарного диабета и его сосудистых осложнений. Так, проспективное двойное слепое, рандомизированное и контролируемое исследование (Diabetes Outcome Progression Trial или ADOPT), проводившееся в течение 4 лет и включившее 4360 больных с вновь выявленным СД 2, которым назначалась монотерапия росиглитазоном, метформинном или глибуридом (глибенкламидом), показало, что лечение росиглитазоном сочеталось с увеличением массы тела, повышением уровня холестерина ЛНП, более частым наличием отеков, по сравнению с другими препаратами и снижением гематокрита, тогда как лечение метформинном – с более частыми побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, а глибуридом – с увеличением массы тела и гипогликемиями. Однако процентное отношение больных с различными сердечно-сосудистыми отклонениями было одинаковым в группе больных, получавших росиглитазон и метформин, но сниженным в группе больных, получавших глибурид. Авторы исследования справедливо отмечают, что с учетом опубликованных данных исследования DREAM и других работ о том, что терапия глитазонами может сопровождаться повышенным риском сердечно-сосудистой недостаточности, ими был оценен риск развития таких осложнений на фоне проводимой терапии. Оказалось, что частота сердечно-сосудистой недостаточности была подобна той, которая встречается в популяции с низким риском, и той, которая описана на фоне терапии метформинном, но при этом частота сердечно-сосудистой патологии была выше, чем при применении глибурида.

В исследовании RECORD не были получены статистически значимые данные об увеличении частоты летальности от каких-либо причин или от сердечно-сосудистых осложнений в группах, получающих росиглитазон и в контрольной группе. Отмечено повышение риска развития застойной сердечной недостаточности в группе больных, получавших росиглитазон, по сравнению с

контрольной группой. Эти данные явились основанием для заключения о том, что терапия тиазолидиондионами противопоказана больным, страдающим сердечной недостаточностью.

Результаты этих и других исследований по применению росиглитазона для терапии больных сахарным диабетом 2 типа были рассмотрены на заседании консультативного комитета FDA США (Администрация по пищевым продуктам лекарственным препаратам) 30 июля 2007 г. Было сделано заключение о том, что применение росиглитазона для лечения больных сахарным диабетом 2 типа сочетается с риском развития ишемии миокарда. Рассмотренные на Комитете данные позволили считать, что повышенный риск развития инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых нарушений имеется у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих нитраты или инсулиновую терапию. Комитет рекомендовал проведение дополнительных исследований для определения абсолютного риска развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии росиглитазоном.

Резюмируя изложенное, следует указать, что росиглитазон остается среди препаратов, применяемых для лечения СД 2, так как польза от его применения намного превосходит риск развития инфаркта миокарда или других сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к летальному исходу. При решении вопроса о возможном назначении росиглитазона для терапии больного СД 2 врач должен индивидуально оценивать противопоказания для применения росиглитазона (Авандия), которые перечислены в прилагаемой к препарату инструкции. К таким противопоказаниям относятся наличие у больного клинических признаков сердечной недостаточности I, II, III и IV функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется применение росиглитазона в комбинации с инсулиновой терапией, что сопровождается ретенцией жидкости в организме и развитием застойной сердечной недостаточности. Для окончательного решения вопроса об абсолютной безопасности росиглитазона у больных СД 2, необходимо проведение дальнейших, тщательно спланированных многоцентровых и контролируемых исследований. На сегодняшний день международные регуляторные агентства (FDA и EMEA) рекомендовали продолжить применение росиглитазона.

Литература

- Bloomgarden Z. T., Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care* – 2006 – Vol. 29 – P. 161-167
- American Diabetes Association, Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002 // *Diabetes Care* – 2003 – Vol. 26 – P. 917-932
- Jonsson B., Revealing the cost of type II diabetes in Europe // *Diabetologia* – 2002 - Vol. 26 – P/ 917-932
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C., Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA* – 2004 – Vol. 291 – P. 335-342
- Liebl A., Mata M., Eschwege E., Evaluation of risk for development of complications in type II diabetes in Europe // *Diabetologia* – 2002 – Vol. 45 – P.523-528
- International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes // International Diabetes Federation, Brussels, 2005
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // *Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей)* – 2005 – Медицина – Москва – Стр.511
- Mayerson A.B., Hundal R.S., Dufour S. et al., The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes // *Diabetse* – 2002 – Vol. 51 – P. 797-802
- Wagstaff A.J., Goa K.L., Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs* – 2002 – Vol. 62 – P. 1805-1837
- Rosenstock J., Goldstein B.J., Vinik A.J. et al., Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study // *Diabetes, Obesity and Metabolism* – 2006- Vol. 8. – P.49-57
- Vongthavaravat V., Wajchenberg B.L., Waitman J.N. et al., An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes // *Current med. Research and opinion* – 2002 – Vol. 18 – P. 456-461
- Carey D.G., Cowin G.J., Galloway G.J. et al., Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients // *Obesity Res* – 2002 – Vol. 10 – P. 1008-1015
- Nissen S.E., Wolski K., Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N Engl J Med* – 2007 - Vol. 356- P.2457-2471
- Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med* – 2006 – Vol. 355 – P. 2427-2443
- The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial // *Lancet* – 2006 – Vol. 368 – P. 1096-1105
- Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O. et al., Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Circulation* – 2003 – Vol. 108 – P. 2941-2948
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial // *Lancet* – 2005 – Vol. 366 – P. 1279-1289
- Home P.D., Phil D.M., Pocock S.J. et al., Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis // *N Engl J Med* – 2007 – Vol 357 – P. 28-38
- Rosen C.J., The rosiglitazone story-lessons from an FDA advisory committee meeting // *N Engl J Med* – 2007 – Vol. 357 – P. 844-846
- Farkouh M., Fuster V., Meta-analysis of small trials: proceed with caution // *Nature clin practice* – 2007 – Vol. 4 – P. 635
- Bracken M.B., Rosiglitazone and cardiovascular risk // *N Engl J Med* – 2007 – Vol. 357 – P.937-940