

Лечение сахарного диабета 2-го типа тиаглитазонами; влияние на состояние сердечно-сосудистой системы

А.Н. Бритов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
(директор – академик РАМН, проф. Р.Г. Оганов)

Достижения кардиологии последних десятилетий создали хорошую основу для эффективной первичной и вторичной профилактики болезней системы кровообращения (БСК), причем главным достижением можно считать разработку методов коррекции факторов риска (ФР): артериальной гипертензии [АГ], дислипидемии [ДЛП], курения, абдоминального ожирения [АО], недостаточной физической активности, а также заболеваний и синдромов, которые увеличивают риск ССЗ многократно. К таким заболеваниям в первую очередь относится сахарный диабет 2-го типа (СД2). Особенно высок риск ССЗ при сочетании СД2 с перечисленными факторами риска [1, 2]. Лица с СД2 имеют низкое качество жизни в сравнении их с остальной частью населения [3].

Распространение перечисленных ФР во всем мире приобрело характер «неинфекционных эпидемий». Так, в России распространенность АГ среди взрослого населения достигает 40%, причем отмечается резкое увеличение этого ФР с возрастом. СД2 поражает во всем мире около 5% взрослого населения, а его быстрое распространение приобрело характер «пандемии» [4, 5]. Основной причиной инвалидности и смертности при СД2 следует назвать сосудистые поражения: макроваскулярные (патология коронарных, церебральных и периферических сосудов) и микроваскулярные (диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных с СД2 примерно в 3–6 раза выше, чем у населения в целом. При этом у абсолютного большинства больных причиной смерти является атеросклероз коронарных, церебральных и периферических сосудов [3, 4].

Когортное многоцентровое исследование DECODE показало увеличение частоты СД с возрастом (до 60 лет – около 10%, 60–69 лет 10–20%, в самой старшей возрастной группе – 15–20%), женщины страдают несколько чаще мужчин. Кроме того около 15% лиц среднего возраста и 35–40% в старшей возрастной группе имеют нарушения гомеостаза глюкозы.

Из коморбидных состояний характерных для СД2 выделяется АГ, определяемая как повышение уровня артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. В некоторых популяциях ее распространенность у лиц с СД2 достигает 60% [5, 6].

Кроме того АГ, наряду с абдоминальным ожирением, дислипидемией, другими обменными нарушениями является одним из основных компонентов так называемого метаболического синдрома [7], обусловленного главным образом инсулинорезистентностью (ИР) тканей [8, 9]. Из «других» метаболических нарушений пока еще незаслуженно мало внимания уделяется нарушениям пуринового обмена. А между тем в последнее время появились достаточно четкие доказательства связи пищевой нагрузки сахарами в том числе фруктозой, с ИР и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови [10, 11, 12].

Как СД2, так и МС могут протекать малосимптомно, что, однако не исключает высокий риск указанных сосудистых и органных осложнений [13]. Благодаря нескольким рандомизированным клиническим исследованиям (НОТ, НОРЕ, LIFE) была показана достаточно высокая профилактическая эффективность от коррекции уровней АД, в том числе у больных СД2. Для всех больных АГ и СД целевым уровнем АД признан уровень ниже 130/85 мм рт. ст. [14].

На сегодняшний день получены убедительные данные о генетической детерминированности ИР [15, 16]. В наше время, когда энергозатраты снижаются а потребление возрастает, инсулинорезистентность стала главным фактором, ведущим к прогрессированию распространенности СД2 или компонентов МС, что обуславливает высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смертности. ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая, снижая гликемию и повышая аппетит, усугубляет абдоминальное ожирение, что в свою очередь способствует еще большей ИР жировой ткани. Таким образом, развивается «порочный круг», разорвать который возможно только комплексной немедикаментозной и медикаментозной терапией.

В настоящее время, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [2] нормальным содержанием глюкозы в плазме крови натощак следует считать уровень менее 6,0 ммоль/л (менее 110 мг/дл), а через 2 часа после приема 75 г глюкозы – менее 7,8 ммоль/л (135 мг/дл). Подтверждением нарушенной толерантности к глюкозе является уровень гликемии в диапазоне от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л через 2 часа после приема 75 г глюкозы (оральный глюкозо – толерантный тест, ОГТТ). Это

свидетельствует о том, что секреторные возможности бета-клеток оказываются уже несостоятельными для преодоления барьера ИР [17]. Клинически это проявляется гипергликемией более 7,0 ммоль/л натощак, и более 11,1 ммоль/л через 2 часа после ОГТТ, что свидетельствует как о нарастании ИР гепатоцитов, миоцитов, адипоцитов, так и о снижении резервов инсулярного аппарата бета-клеток. Указанные показатели — достаточные критерии для диагноза СД2. Помимо генетических нарушений, немаловажную роль в снижении секреции инсулина играет так называемый «феномен глюкозотоксичности», который может в конечном счете привести к апоптозу β -клеток. В исследовании UKPDS было показано, что на фоне ИР происходит снижение функции бета-клеток [18]. Видимо, этим объясняется тот факт, что вслед за периодом, иногда достаточно длительным, гиперинсулинемии при СД2, как правило, наступает период инсулиновой недостаточности, что требует инсулинотерапии.

Естественно, одним из важных направлений в лечении СД2 должно быть воздействие на главное патогенетическое звено в развитии заболевания — ИР. Снижая ИР, т.е. повышая чувствительность к инсулину, можно существенно уменьшить нагрузку на инсулярный аппарат, особенно на ранних стадиях заболевания. Это в свою очередь позволит восстановить функцию бета-клеток, снизить гиперинсулинемию, приблизить к норме аппетит, уменьшить прибавку веса, что в конечном счете должно благоприятно сказаться на функционировании сердечно-сосудистой системы.

Наиболее доступный и апробированный способ повышения чувствительности к инсулину — это снижение массы тела за счет изменения характера питания в сторону уменьшения потребления калорий и жиров и повышения физической активности [1, 2, 19, 20]. Актуальны рекомендации по диете и физической активности, инсулинотерапии и терапии оральными гипогликемическими препаратами, т.е. подходах к терапии, в которой очень важно активное участие самих больных [21]. Ряд исследований показывают важность такого подхода в снижении частоты микрососудистых осложнений [22]. Однако, в реальной практике удается достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД2. Это обусловлено главным образом трудностями в повышении приверженности пациентов к немедикаментозным методам профилактики и лечения.

Неадекватный гликемический контроль остается одной из серьезных проблем для здравоохранения даже в странах с достаточно хорошо налаженным наблюдением за такого рода больными [1, 16, 17]. Поэтому гликемический контроль остается главной целью терапии и профилактики осложнений, в том числе органических поражений при СД2.

Добавление лекарственной терапии к диете и адекватной физической активности приводит к снижению основных симптомов СД: жажда, учащенное мочеиспускание, никтурия, усталость, недомогание. Улучшается ментальное здоровье, когнитивная функция, самооценка здоровья. На этом фоне регистрируется уменьшение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [3, 23]. Все существующие рекомендации нацеливают на

снижение плазменной концентрации глюкозы до нормального или в некоторых случаях субнормального уровня [2, 24]. При этом подтверждается важность использования HbA_{1c} в качестве интегрального показателя [2, 21, 25]. Исследователи UKPDS показали в 10-летнем наблюдении, что снижение HbA_{1c} на один процент соответствует 25% снижению новых случаев микроваскулярных осложнений (альбуминурии, ретинопатии и ретиальной фотокоагуляции). Сходные данные получены в исследовании «Кумамото», в котором интенсивная инсулинотерапия, позволяющая снизить содержание HbA_{1c} до $<6,5\%$, уровень глюкозы натощак — до $<6,1$ ммоль/л, уровень 2-х часовой постпрандиальной глюкозы до <10 ммоль/л, привела к существенному снижению ретинопатии, нейропатии и нефропатии [26].

До последнего времени среди лекарственных средств, применяемых для лечения больных с СД2, с профилактической целью наиболее применимыми были акарбоза и метформин [27, 28], позволяющие уменьшить новые случаи СД2 на 25–30%. Однако, и эти средства не лишены возможности побочных эффектов (метеоризм, молочно-кислый ацидоз и др.). Принципиально новым подходом к профилактике и лечению СД2 через воздействие именно на инсулинорезистентность явилось появление в последние годы препаратов группы тиазолидиндионов (ТЗД) или глитазонов [29, 30].

Одним из препаратов этого класса является росиглитазон (РГ). РГ — активно изучаемое лекарственное средство для перорального приема при СД2. Для широкого применения был поначалу одобрен американским государственным органом — Администрацией по контролю за использованием пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, USA), которая впервые утвердила использование РГ в сентябре 1993 года, а затем подтвердила это решение в 1999 году, опираясь на результаты специальных исследований. В дальнейшем эти решения не раз пересматривались, о чем будет сказано ниже.

В России РГ зарегистрирован в 2005 году. РГ, как и другие ТЗД снижает ИР и сенситизирует гепатоциты, миоциты, адипоциты и сосудистый эндотелий к воздействию инсулина. ТЗД повышают чувствительность к инсулину за счет активации ядерных рецепторов PPAR γ (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) [26, 31].

PPARs (α , β , δ , γ) — подгруппа ядерных рецепторов, ответственных за активацию фактора транскрипции генов, которые кодируют синтез белков, инициирующих биологический эффект инсулина. PPARs расположены практически во всех тканях организма. PPAR β , δ — повсеместно, PPAR α — в основном в печени, но также в почках, кишечнике, мышечной и жировой тканях. Известны три изоформы PPAR γ (PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3), которые неравномерно представлены в тканях организма: так, в частности, PPAR γ 1 — экспрессируется практически во всех тканях, тогда как PPAR γ 2 — преимущественно в жировой ткани, а PPAR γ 3 — в жировой ткани, макрофагах, эпителии толстого кишечника [32].

РГ быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, его биодоступность составляет в среднем 99%, а сродство к PPAR γ в 30–100 раз выше, чем у других ТЗД, пиоглитазона и троглитазона [29,

33, 34]. Активируя PPAR γ , ТЗД, в частности РГ, повышают чувствительность к инсулину как бы «изнутри клетки».

Эффект РГ проявляется в наибольшей степени в жировой ткани. Это сопровождается образованием так называемых малых адипоцитов, которые более чувствительны к инсулину и менее способны к секреции лептина, фактора некроза опухолей-альфа и свободных жирных кислот [26, 35], т.е. факторов, способствующих прогрессированию ИР. Было показано также, что РГ оказывает свое влияние и на метаболизм глюкозы в печени с подавлением глюконеогенеза, а также в мышечной ткани, активируя экспрессию генов транспортеров глюкозы — ГЛЮТ-4 [36, 37].

В 2006 году были опубликованы результаты программы DREAM — исследования, показавшего возможности применения РГ у широкого спектра больных СД2, от ранних стадий до тяжелых больных, резистентных к инсулинотерапии [38]. Было показано, что РГ обладает выраженным гипогликемическим эффектом и может быть альтернативой монотерапии у больных, «уставших» от предшествующего антигипергликемического лечения, а также как дополнительный препарат в случае неудачи при применении одного — двух других препаратов, наконец, как дополнение к инсулинотерапии. Рядом авторов было показано, что РГ является эффективным глюкоза-снижающим средством, мягко действующим, применимым при монотерапии [39], в комбинации с препаратами сульфонилмочевины [40], метформином [41] или инсулином [42].

Глюкоза-снижающий эффект монотерапии РГ был продемонстрирован в 6 двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях у 2315 больных СД2, которые до этого лечились или только диетой, или другими пероральными препаратами. Применение РГ оказалось весьма эффективным. Уровень HbA_{1c} снижался максимально на 1,5%, а уровень глюкозы в плазме натощак на 4,2 ммоль/л. Длительность антигипергликемического влияния РГ (4 мг/д) было продемонстрировано в сравнительном (РГ против глибурида) 52-недельном исследовании (Advisory document) [35, 36].

Наиболее убедительные данные об эффективности РГ получены в исследовании ADOPT [43, 44]. В этом исследовании эффективность РГ сравнивалась с таковой у препаратов метформиона и сульфонилмочевины, при лечении больных с вновь выявленным СД2 в течение 4-х лет. Первичной конечной точкой служил отрезок времени, когда становилось ясно, что монотерапии недостаточно. Исследование проводилось в США в качестве так называемой 4-й фазы испытания препарата, а протокол исследования был одобрен FDA [ADA, 1998]. За 4–6 летний период исследования РГ обеспечил наиболее длительный гликемический контроль по сравнению с метформином (отношение шансов, ОШ=0,68, 95% ДИ — 0,55–0,85; $p < 0,0005$) и препаратами сульфонилмочевины глибенкламидом/глибуридом (ОШ=0,37, 95% ДИ — 0,3–0,45; $p < 0,0001$). Хотя по степени снижения уровня HbA_{1c} в первые 6 месяцев терапии РГ уступал другим препаратам.

Совместное назначение РГ (4 мг/сутки) с препаратом сульфонилмочевины или метформином не вызывало повышения частоты развития гипогликемии,

вызываемой сульфонилмочевиной, или частоты лактоацидоза и желудочно-кишечных побочных эффектов, обусловленных метформином [37, 38, 45]. РГ в дозе 2 или 4 мг/сутки в комбинации с сульфонилмочевиной вызывал значительно большее снижение и уровня глюкозы, и инсулина в плазме крови натощак, а также уровня HbA_{1c} по сравнению с сульфонилмочевиной в сочетании с плацебо. При этом улучшение уровня HbA_{1c} не зависело от того, какой препарат сульфонилмочевины использовался [38]. В двух двойных слепых исследованиях применялась тройная комбинация РГ по 4 или 8 мг в день с метформином и сульфонилмочевиной. Было продемонстрировано клинически значимое снижение HbA_{1c} по сравнению с применением только метформиона и сульфонилмочевины, эти различия оказались статистически значимыми [46].

Среди клинических программ по РГ следует отметить те, где фиксировался антигипертензивный эффект [47, 48, 49, 50]. Во всех случаях использовался метод амбулаторного суточного мониторирования АД. Антигипертензивный эффект достигался всеми исследователями как при монотерапии, так и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином. Примечательно, что терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулином влияния на уровень АД не оказывала. Как правило, снижение уровней АД ассоциировалось со снижением риска инсульта [51].

Известно, что эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при СД2, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а появление микроальбуминурии является ее важным маркером. Показано, что у больных СД2 с микроальбуминурией на фоне терапии РГ было достигнуто снижение уровня экскреции альбумина с мочой на 54% по сравнению с 23% при терапии глибуридом. У 40% пациентов отмечена нормализация экскреции альбумина после 1-го года терапии [52].

Данные о влиянии РГ на обмен липидов весьма противоречивые. Если в отдельных исследованиях отмечалось помимо антигипергликемического эффекта значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), что свидетельствует о снижении атерогенности плазмы крови [53], то, в двух критических обзорах были отмечены и другие данные об изменениях обмена липидов под воздействием РГ при монотерапии и в комбинации с другими антидиабетическими средствами [54, 55]. В 26-недельном, плацебо-контролируемом исследовании применение РГ в дозах 4 и 8 мг/день показало одновременное повышение уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП на 14,1–18,6% и на 11,4–14,2%, соответственно. Правда при этом не произошло клинически значимого ухудшения атерогенного индекса (Хс ЛПНП/Хс ЛПВП). Важно то, что особенно выраженное повышение уровня Хс ЛПВП наблюдалось у больных с наиболее низким его исходным уровнем. Увеличение же уровня Хс ЛПНП было связано со сдвигом свойств молекул липопротеидов в сторону более устойчивых и менее атерогенных. В длительном исследовании (ADOPT), в котором использовалась комбинация РГ со статинами в

оптимальных дозах, уровень Хс ЛПНП через 48 недель снизился. Причем, если поначалу терапия метформином или глибенкламидом казалась в этом плане более эффективной, на 8 и 5%, соответственно, то к концу 4-х летнего курса атерогенный индекс при всех методах лечения был примерно одинаковым. Изменения со стороны триглицеридов были менее выраженными и значимо не отличались от контроля.

В одном из исследований изучалось влияние РГ на показатели тромбообразования, было показано увеличение концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазменогена, что указывает на благоприятную для пациентов тенденцию [46].

Таким образом, вполне допустим вывод об антиатеросклеротическом эффекте, РГ, что способствует снижению риска преждевременной сердечно-сосудистой смертности при СД2.

Интересны данные о влиянии на массу тела и висцеральный жир. При применении РГ наблюдается, как правило, прибавка веса. Это чаще всего относят к побочным эффектам препарата. Впрочем, это нередко наблюдается и при лечении инсулином или препаратами сульфонилмочевины. Механизмы этого явления недостаточно изучены. Предполагается, что играют роль и задержка жидкости, и увеличение жировой массы. В ряде исследований было показано, что при применении РГ у больных СД2 увеличивается масса подкожного жира, но не висцерального, а степень жировой инфильтрации печени даже снижается [56, 57, 58]. D. E. Kelley et al., сравнивая эффекты РГ и метформина на жировые депо организма, показали, что в группе пациентов, получавших РГ в течение 4 месяцев масса тела увеличилась на 1,1 кг, а при лечении метформином — снизилась на 2,7 кг. Однако количество висцерального жира у больных, получавших РГ, также снизилось на 10%, тогда как в группе больных, принимавших метформин, никаких изменений в перераспределении висцерального жира не было выявлено [59].

Предполагалось, что РГ, как и другие ТЗД, при монотерапии или в комбинации с другими антидиабетическими средствами может вызывать или усугублять задержку жидкости, а у лиц с повышенной восприимчивостью вызывать отеки или другие симптомы сердечной недостаточности [56–59]. Так, отеки наблюдались у 4,8% пациентов, получавших росиглитазон, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо, 1,0%, получавших сульфонилмочевину, и 2,2%, получавших метформин. Представляется, что небольшое или умеренное увеличение объема плазмы приводит к уменьшению показателя гематокрита. Причиной задержки жидкости могут быть прямые и опосредованные влияния на почки и сосудистую сеть.

Фирма GlaxoSmithKline инициировала несколько предклинических и клинических исследований для изучения феномена задержки жидкости, а также связанных с этой задержкой осложнений и поисками наилучших методов лечения. Эти исследования подтвердили два основных механизма задержки жидкости при применении ТЗД: ренальный и сосудистый. Спиронолактоны и гидрохлортиазид оказались весьма

эффективными в плане обратного развития индуцированной РГ гемодилюции (разжижения крови). Фуросемид оказался менее эффективным [60]. Возможно может оказаться перспективным диурет.

Эффективность спиронолактонов в данном случае показывает, что здесь затронут компонент эпителиального натриевого транспорта. У небольшого числа пациентов, получавших РГ, отмечено развитие не только отеков, но и анемии. В двойном слепом исследовании анемия была зарегистрирована у 1,9% пациентов, получавших РГ, и 2,2%, получавших метформин, по сравнению с 0,7%, получавших плацебо, и 0,6% пациентов, получавших сульфонилмочевину. Возможно снижение гемоглобина было связано с эффектом разведения, поскольку не было выявлено влияния РГ ни на эритропоэз, ни на преждевременную деструкцию эритроцитов [57].

Еще 5 клинических исследований с эхокардиографической оценкой состояния миокарда было проведено с той же целью показать относительную безопасность РГ. В том числе два, где применялся инсулин в комбинации с РГ, два трехлетних сравнительных исследования с применением РГ или глибенкламида, а также одно с применением РГ при сердечной недостаточности I–II функционального класса по NYHA. Во всех этих исследованиях вариабельность результатов была минимальной. Не было выявлено опасных изменений структуры или функции миокарда. В исследованиях, где РГ добавлялся к инсулинотерапии не было отмечено никаких существенных различий с монотерапией инсулином. А в одном из исследований было отмечено снижение конечного систолического размера левого желудочка у больных леченых РГ, по сравнению с лечеными инсулином [57].

В свете того, что самый первый из ТЗД, троглитазон, был исключен из применения из-за гепатотоксичности, изучение влияния РГ на функцию печени проводилось с особой тщательностью. В исследовании ADOPT при лечении РГ уровень аланиновой трансаминазы оказался ниже и средненормального, и того, который регистрировался при применении метформина или глибенкламида [57]. По мнению Carey (2002) [53], этот факт отражает уменьшение внутрипеченочного жира, что связано с разблокированием инсулиночувствительности. Время полувыведения РГ у пациентов с заболеваниями печени приблизительно на 2 часа больше, чем у здоровых людей. Именно поэтому лечение РГ не рекомендуется пациентам с активным гепатитом и следует проявлять особую осторожность при повышении уровня печеночных трансаминаз (АЛТ > 2,5 норм.). В различных популяциях больных с СД2 при лечении РГ отмечено снижение выраженности неалкогольных метаболических нарушений со стороны печени [61, 62].

Еще одно побочное действие ТЗД, в том числе РГ следует иметь ввиду. Речь идет о патологических переломах, связанных по всей видимости с остеопорозом. В исследовании ADOPT показано, что данное осложнение наблюдается в 0,98–1,16 случаях на 100 пациенто-лет у мужчин и 1,29–1,54 случаев на 100 пациенто-лет у женщин. Интересно, что характер переломов,

особенно у женщин, имеет некоторые особенности. Если в постменопаузе у женщин чаще наблюдаются переломы шейки бедра, то в данном случае чаще всего страдают верхние конечности, особенно плечевая кость, как у женщин, так и у мужчин [57].

В связи с указаниями на относительно неполную безопасность ТЗД для некоторых категорий больных в США FDA образовала специальный Рекомендательный Комитет (Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) для обсуждения данной проблемы. В комитет вошли авторитетные представители американских Ассоциации клинических эндокринологов, Колледжа кардиологии, Ассоциации диабета, Ассоциации сердца, Эндокринного общества. Комитет на своем заседании 30.07.2007 подтвердил, что риск от применения современных ТЗГ небольшой. Были даны рекомендации как для пациентов, так и для врачей, использующих данную группу лекарств для лечения СД2. Эти рекомендации опирались на данные, полученные к 2006 году. Были обобщены результаты 42 клинических исследований, которые проанализировали возможность задержки жидкости и других «сердечных» проблем у более 14000 пациентов, принимавших препараты РГ. Подчеркнуто, что возможность такого риска существует, но она незначительна (мала). Вероятность задержки жидкости может быть противопоказанием для терапии РГ только у лиц с тяжелой сердечной недостаточностью [63].

И еще о последних данных по интенсивности сахароснижающей терапии при СД2. 6 февраля 2008 Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute — NHLBI), являющийся спонсором исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), из соображений безопасности остановил одно из его субисследований, участникам которого проводили интенсивную сахароснижающую терапию. Такое решение было принято после того, как у пациентов, у которых более жестко контролировали уровень гликемии, была отмечена сравнительно более высокая частота летальных исходов (257 по сравнению с 203 в группе получавших стандартную терапию). Участники исследования из обеих групп — интенсивной и стандартной терапии — получали РГ и другие ТЗД, а также инсулины, препараты сульфонилмочевины, эксенатид, метформин и акарбозу. Большинство пациентов в группе интенсивного контроля гликемии получали

комбинированную терапию этими лекарственными средствами. В группе интенсивного контроля гликемии стремились к снижению уровня HbA_{1c} до показателя ниже 6%, то есть до уровня людей без сахарного диабета. В группе стандартной терапии целевой показатель HbA_{1c} был на уровне 7–7,9% [64].

Исследователи не выявили специфической причины более высокой частоты смертельных исходов среди пациентов, получавших интенсивную терапию, и отметили отсутствие доказательств связи с конкретным препаратом.

«Всестороннее изучение данных свидетельствует, что стратегия медикаментозного лечения, направленная на интенсивное снижение уровня гликемии ниже рекомендуемого современными руководствами по клинической практике, причиняет вред пациентам с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний» (Elizabeth Nabel, Director of NHLBI) [64, 65].

Прием РГ вместе с пищей значительно не меняет фармакокинетику препарата, поэтому препарат может применяться как вместе с пищей, так и натощак. Основным метаболитом РГ является неактивный парагидроксисульфат, который на 99,9% комплексирован с белками. Около 64 % РГ экскретируется почками и 25% через желудочно-кишечный тракт. В связи с этим проводились исследования безопасности препарата у пациентов с патологией почек и печени. Клинически значимых различий в фармакокинетике РГ в зависимости от выраженности нарушений функции почек, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе, не отмечено. Таким образом, коррекция дозы у таких пациентов не требуется [57].

Рекомендуемая начальная доза РГ составляет 4 мг в сутки, принимаемые за один прием. У пациентов с недостаточным антигипергликемическим эффектом, доза РГ может быть увеличена до 8 мг/сутки. РГ может приниматься как одновременно с пищей, так и без нее, однократно или дробно.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что применение РГ является новым подходом к лечению СД2, направленным на разблокирование нарушенной чувствительности тканей к инсулину. Снижая степень ИР, врач получает возможность не только корригировать углеводный и липидный обмен, снижать гиперинсулинемию, но и существенно уменьшать риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература

1. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S15–S35.
2. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text. European Heart Journal Supplements, 2007, v. 9, Suppl. C.
3. Killilea T. Long-term Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus: Economic Impact on Society and Managed Care. Am J Manag Care, 2002, 8 (16): S441–S449.
4. Secree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance: prevalence and projections In: Allgot B, Gan D, King H, eds. Diabetes atlas. Brussels: International. Diabetes Federation, 2003: 17–71.
5. World Health Organization: «The World Health Report 1998. Life in 21st Century — a Vision for ALL», Geneva: WHO, 1998.
6. The DECODE Study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care; 2003, 26: 61–69.
7. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Taylor SI, Olesky JM, eds. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p. 604–615.
8. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 64:1169–1173.
9. Reaven GM, Brand RJ, Chen ID, et al. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. Diabetes 1993, 42:1324–1332
10. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol. 2006; 290: F625–F631.

11. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*, 2005; 45:18-20.
12. Gao X, Qi L, Qiao N, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension*, 2007; 50:306-312.
13. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-723.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
15. Almend K, Doria A, Kahn CR Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001; 7:277-279.
16. Froguel P, Velho G 2001 Genetic determinants of type 2 diabetes. *Recent Prog Horm Res* 56:91-105.
17. Bruce DG, Shishim DJ, Storlien LH, Kraegen EW Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secession in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes*, 1988; 37:736-744.
18. UKPDS 16, UK Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 1995; 44: 1249-1258.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J/ Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl Med J*, 2001; 344:1343-1350.
20. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care*, 2005; 28:888-894.
21. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, CDC and Prevention; 2005.
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl Med J*, 2003; 348:383-393.
23. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled double-blind trial. *JAMA*, 1998; 280:1490-1496.
24. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2007b; 30 (Suppl 1): S4-S41.
25. UKPDS 33, UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998; 352:837-853.
26. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;28: 103-117.
27. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
29. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118.
30. Lebovitz HE. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86:280-288.
31. Lebovitz HE. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86:280-288.
32. Lupi R, Del GS, Marselli L, et al. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPARgamma2 in the modulation of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E560-E567.
33. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001; 50: 1021-1029.
34. Leiter LA. Beta-cell preservation: a potential role for thiazolidinediones to improve clinical care in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 963-972.
35. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2846-2851.
36. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes* 1995; 44:1087-1092.
37. Miyazaki Y, Matsuda M, Mahankali A, et al. Mechanisms of glucose-lowering effect by rosiglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50 (Supplement 2):A126.
38. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006a; Vol 368(9541):1096-1105.
39. Charbonnel B. Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 1999; 48:A191.
40. Wolfenbuttel BH Addition of low dose rosiglitazone to sulfonylurea therapy improves glycemic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetic Medicine*. 2000;17:40-47.
41. Fonseca V. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2000;283 (13):1695-1702.
42. Raskin P. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24 (7):1226-1232.
43. Kahn C. R., Chen L., Cohen S. E. Intravelling the mechanism of action of Thiazolidinediones. *J Clin Invest*, 2000; 106: 1305-1397.
44. Kahn SE, Haffner SM, Heise, MA, et al. Glycemic Durability of RSG, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-2443.
45. Smith S, Boam DS, Cawthorne MA, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and reduces hyperexpression of insulin and amylin mRNAs in pancreatic islets. *Diabetes* 1998; 47 (Supplement 1):A94.
46. Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med*. 2004. 116:223-9.
47. Natali A, Baldeweg S, Toschi E et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1349-1357.
48. Negro R, Mangieri T, Dazzi D, et al. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diab Res & Clin Pract*. 2005;70:20-25
49. Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. RSG improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003; 26:172-178.
50. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilssonb PM et al. Ambulatory blood pressure reduction after RSG treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *Journal of Hypertension*. 2004;22:1769-1777.
51. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006; 49 (8): 1761-1769.
52. Bakris GL. Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? *Journal of Clin Hypertension*, 2001; 3:99-102.
53. Raskin P, Dole JF, Rappaport EB. Rosiglitazone improves glycemic control in poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*, 1999; 48 (Supplement 1):A94.
54. Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther*. 2000;22:1151-1168.
55. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2002;62:1805-1837.
56. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, et al. Effect of RSG on Insulin Sensitivity and Body Composition in Type 2 Diabetic Patients. *Obesity Research*. 2002;10:1008-1015.
57. Virtanen KA, Hgllsten K, Parkkola R et al. Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Adipose Tissue Distribution and Glucose Uptake in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*. 2003;52:283-290.
58. Tiikkainen M, Hakkinen A-M, Korshenninnikova E, et al. Effects of RSG and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2169-2176.
59. Kelley D.E, McKolanis T. M., Kelley C.A., Comparative effects of rosiglitazone and metformin on fatty and visceral adiposity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2002; 51(Suppl. 2):A53.
60. Cardiovascular Safety of Rosiglitazone. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Meeting on July 30, 2007 Prepared by: GlaxoSmithKline Philadelphia, PA, USA.
61. Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Best practice and research. *Clin. Gastroenterol*. 2002; 16(5): 797-810.
62. Browning JD. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40(6):1387-1395.
63. New Safety Information on Diabetes Drug Rosiglitazone; www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E7-10850.htm
64. Цитировано по <http://www.diabet-news.ru/addinfo/index.php?id1=1587>
65. Цитировано по <http://www.dentalplans.com/articles/Deaths%20Halt%20Part%20of%20Large/>

РОГЛИТ

росиглитазон



РОГЛИТ РЕШАЕТ ПРОБЛЕМЫ ЗАВТРАШНЕГО ДНЯ СЕГОДНЯ

РОГЛИТ решает ранее нерешённые задачи в лечении сахарного диабета II типа

- Активизирует ядерные PPAR γ рецепторы, повышает чувствительность тканей к инсулину
- Обеспечивает стабильный и длительный контроль гликемии
- Улучшает функцию и продлевает жизнь β -клеток поджелудочной железы
- Важно, что росиглитазон на 60% снижает риск развития сахарного диабета и летальных исходов у пациентов из группы риска по развитию СД*
- Преимущество в том, что росиглитазон восстанавливает толерантность к глюкозе у 38% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе*
- Способствует уменьшению висцерального жира
- Предотвращает прогрессирование СД и развитие осложнений
- Обладает высоким профилем безопасности, не вызывает гипогликемии и лактатацидоза
- Эффективен в монотерапии, а также в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и инсулином

* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial / The Lancet 2006; 368:1096-1105.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Сахарный
диабет
II типа