

© АНДРЕЕВА Л.С., БАЙКОВА М.П., БОДРОВА Ж.В., ВОЛОШИН А.В., ГЕРАСИМОВА Т.П., ГОМАТ.В., КАЛИШЕВСКАЯ М.А., ЛЕОНТЬЕВА Т.К., ТРИСТАН Л.Л., ФЕЛЬЧУКОВА Л.С., ХАМНУЕВА Л.Ю., ЩЕГОЛЕВА О.А. – 2009

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОЗИГЛИТАЗОНА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Л.С. Андреева, М.П. Байкова, Ж.В. Бодрова, А.В. Волошин, Т.П. Герасимова, Т.В. Гома, М.А. Калишевская, Т.К. Леонтьева, Л.Л. Тристан, Л.С. Фельчукова, Л.Ю. Хамнуева, О.А. Щеголева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева)

Резюме. Проведен ретроспективный анализ некоторых показателей объективного статуса, данных лабораторных и инструментальных методов исследования у больных СД 2 типа, получавших розиглитазон в рутинной амбулаторной клинической практике не менее 6 месяцев.

Ключевые слова: розиглитазон, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа.

ESTIMATION OF CLINICAL APPLICATION OF ROSIGLITAZONE IN ROUTINE OUT-PATIENT ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE

L.S. Andreeva, M.P. Baykova, J.V. Bodrova, A.V. Voloshin, T.P. Gerasimova, T.V. Goma, M.A. Kalishevskaya, T.K. Leontyeva, L.L. Tristan, L.S. Felchukova, L.Yu. Khamnyeva, O.A. Schegoleva

(Irkutsk State Medical University)

Summary. Results of retrospective analysis of some parameters of the objective status, the data of laboratory and tool methods of research in patients with diabetes 2 types receiving rosiglitazone in routine out-patient clinical practice not less than 6 months are presented.

Key words: rosiglitazone, insulin resistance, diabetes 2 type.

Патогенез СД 2 типа обусловлен двумя основными факторами: резистентностью к инсулину (ИР) и недостаточной функцией β -клеток, формирующимися на фоне абдоминального ожирения [2]. К лекарственным препаратам, снижающим ИР, относятся тиазолидиндионы (ТЗД). Механизм действия препаратов из этой группы, в частности, розиглитазона, осуществляется посредством связывания и активизации PPAR — γ рецепторов, что приводит к увеличению экспрессии многочисленных генов, кодирующих синтез протеинов, повышающих чувствительность к инсулину и участвующих в углеводном и липидном обменах [4].

Важным клиническим эффектом действия розиглитазона является, помимо улучшения гликемического контроля, его липиднормализующее действие. На фоне применения препарата уменьшается выраженность микроальбуминурии, умеренно снижается артериальное давление (АД), а также улучшаются гемореологические показатели. [1,6]. Кроме того, розиглитазон оказывает прямое протективное влияние на секреторную активность β -клеток, что может быть связано не только со снижением липотоксического действия свободных жирных кислот, но и непосредственного воздействия тиазолидиндионов на процессы апоптоза [1,5].

Казалось бы, тиазолидиндионы являются препаратом-победителем в борьбе с ИР. Однако в данном случае не обошлось без парадокса — Nissen и Wolski в 2007 г. в своем мета-анализе сообщили, что лечение розиглитазоном связано с увеличением риска инфаркта миокарда и риска смерти от сердечно-сосудистых причин [11]. Однако крупные исследования ADOPT и DREAM не продемонстрировали увеличение риска сердечно-сосудистых событий при применении данного препарата [8,12].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения розиглитазона в составе

комбинированной таблетированной сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа без признаков сердечной недостаточности в рутинной амбулаторной клинической практике не менее 6 месяцев.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подверглись данные объективного статуса и некоторые показатели 49 больных с СД 2 типа средней степени тяжести, получавших таблетированные сахароснижающие препараты. Оценивались результаты лечения через 3 и 6 месяцев после начала терапии розиглитазоном: динамика веса, объем талии, гликемический профиль (уровень глюкозы натощак, после еды и средний уровень гликемии), признаки сердечной недостаточности (отеки, одышка при ходьбе), показатели гемоглобина крови (Hb) и липидограммы — общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой, очень низкой плотности, высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), функция печени оценивалась по уровню трансаминаз (АЛТ, АСАТ). Характер влияния розиглитазона на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по изменениям систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления при каждом визите к врачу и показателям кардиомодинамики (конечно-систолическому (КСО) и конечно-диастолическому (КДО) объемам, фракции выброса — ФВ), определенным с помощью ЭхоКГ исходно и через 6 мес. после начала лечения розиглитазоном.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 6.0 for Windows, т.к. распределение отличалось от нормального, использовались непараметрические методы (критерий Вилкоксона, χ -квадрат, метод Фридмана).

Результаты и обсуждение

В исследовании включены 17 (35,7%) мужчин и 32 (65,3%) женщины больных СД 2 типа, из них 7 больных с впервые выявленным диабетом. Средний возраст 51,6 [48; 56] лет, средняя длительность диабета 3,5 [1; 5] года, 8 (16,3%) из них на момент включения в исследование имели диабетическую нефропатию, стадии микроальбуминурии, 2 (4%) — протеинурии, азотвыделительная функция почек у всех больных оставалась в норме. У 21 (42,9%) больного была диагностирована диабетическая нейропатия, сенсомоторной формы,

дистального типа, у 5 (10,2%) – непролиферативная ретинопатия обоих глаз и у 10 (20,4%) – дислипидемия. 17 (34,7%) больных имели избыточную массу тела, 15 (30,6%) – ожирение 1 степени, 11 (22,4%) – 2 степени и 2 (4%) – 3 степени. Таким образом, избыточная масса тела или ожирение имела 45 (92%) больных. Повы-

приема розиглитазона значимо уменьшился объем талии (ОТ) от исходного ($p=0,006$), уровень систолического АД ($p=0,009$). Статистически значимо меньше стали уровни гликемии натощак ($p<0,001$), постпрандиальной гликемии ($p<0,001$), средний уровень гликемии ($p<0,001$). На фоне трехмесячной терапии розиглитазо-

Таблица 1

Динамика показателей веса, объема талии, АД, гликемии на фоне комбинированной терапии розиглитазоном

Показатель	Исходно, Ме [25;75]	Через 3 месяца от начала терапии, Ме [25;75]	Через 6 месяцев от начала терапии, Ме [25;75]	Значимость различий
Масса тела, кг	87,9 [75;96]	88,3 [76,8;94,5]	88,8 [77,8;97,0]	$p_1=0,940$ $p_2=0,095$ $p_3=0,07$
ОТ, см	96,6 [82;105]	94,0 [82;106]	95,8 [83,0;106,5]	$p_1=0,006$ $p_2=0,16$ $p_3=0,26$
АД систолич., мм рт.ст.	135,9 [124;145]	131,4 [124;136]	132,2 [123;139]	$p_1=0,009$ $p_2=0,015$ $p_3=0,004$
АД диастолич., мм рт.ст.	86,6 [80;94]	85,4 [80;90]	84,6 [80;90]	$p_1=0,18$ $p_2=0,048$ $p_3=0,008$
Гликемия натощак, ммоль/л	8,4 [7,2;9,2]	7,0 [6,4;7,6]	6,3 [5,6;6,7]	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,5 [8,9;11,4]	8,8 [8,9;6,0]	7,9 [7,1;8,2]	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Средний уровень гликемии, ммоль/л	9,2 [8,1;9,6]	7,8 [7,2;8,4]	7,0 [6,2;7,5]	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
HbA1c, %	8,1 [7,6;8,6]	-	7,3 [6,5;7,4]	$p_2<0,001$

Примечание: p_1 – различия медиан показателя исходно и через 3 месяца от начала терапии (метод Вилкоксона); p_2 – различия медиан показателя исходно и через 6 месяцев от начала терапии (метод Вилкоксона); p_3 – различия медиан показателя исходно, через 3 месяца и через 6 месяцев от начала терапии (метод Фридмана).

шение артериального давления было зарегистрировано у 31 (63,2%) больного: 2 (4%) – имели артериальную гипертензию 1 степени, 28 (57,1%) – 2 степени, 1 – 3 степени, 4 стадии риска без клинических признаков сердечной недостаточности. Средняя длительность артериальной гипертензии 4,5 [2;7] года.

42 (85,7%) больных получали следующее лечение: 30 (61,2%) – гипотензивную терапию, 39 (79,6%) – таблетированные сахароснижающие препараты, 16 (32,6%) – статины. Всем больным вследствие недостаточной эффективности предшествующей сахароснижающей терапии или первоначально был назначен розиглитазон – в дозе 4 мг, 2 больным – 8 мг (так как принимали ранее в дозе 4 мг).

Аналізу были подвергнуты указанные показатели на момент начала терапии препаратом, через 3 месяца и через 6 месяцев (табл. 1).

Одним из побочных эффектов терапии розиглитазоном является прибавка массы тела [1,3]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий массы тела больных на фоне терапии. Но уже через 3 месяца

зоном 1 (2%) больной предъявлял жалобы на головную боль, 2 (4%) – на диарею и 2 (4%) – на метеоризм, что не явилось препятствием для продолжения терапии, поскольку четких причинно-следственных связей с приемом препарата не было выявлено. Жалобы на отеки и одышку при физической нагрузке и в покое никто из больных не предъявлял. Через 3 месяца по результатам гликемического контроля 17 (34,7%) больным доза розиглитазона была увеличена до 8 мг.

Проведенное наблюдение показало, что через 6 месяцев терапии достоверно снизились показатели как си-

Таблица 2

Динамика показателей липидограммы, гемоглобина, АЛТ, АСТ на фоне комбинированной терапии розиглитазоном исходно и через 6 месяцев

Показатель	Исходно Ме [25;75]	Через 6 месяцев Ме [25;75]	p
ХС, ммоль/л	5,9 [5,3;6,4]	5,1 [4,8;5,6]	$p<0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0;1,5]	1,4 [1,1;1,65]	$p=0,13$
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,5;3,9]	2,7 [2,1;3,3]	$p<0,001$
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,6;2,6]	1,8 [1,3;2,0]	$p=0,02$
КА	3,2 [2,2;3,9]	2,6 [2,1;3,2]	$p<0,001$
Нв, г/л	137,8 [128;149]	138,3 [131,5;148,5]	$p=0,68$
АЛТ Ед/л	32,8 [24,0;34,1]	34,8 [24,2;37,0]	$p=0,91$
АСАТ Ед/л	27,6 [23;33]	31,6 [24,6;35,0]	$p=0,31$

столического ($p_2=0,015$; $p_3=0,004$), так и диастолического артериального давления ($p_2=0,048$; $p_3=0,008$), уровня глюкозы натощак ($p<0,001$) и через 2 часа после приема пищи ($p<0,001$), среднесуточного уровня гликемии ($p<0,001$) и уровня гликированного гемоглобина ($p<0,001$).

За период наблюдения розиглитазон не оказал влияния на уровень гемоглобина крови и функцию печени ($p>0,05$). На фоне дополнительного назначения розиглитазона к предшествующей таблетированной сахароснижающей терапии значительно нормализовались показатели липидограммы: уровень общего холестерина (ХС), ЛПНП, ТГ, коэффициент атерогенности (табл. 2).

Показатели эхокардиографии через 6 месяцев терапии розиглитазоном значимо не отличались от исходных (табл. 3).

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне комбинированной терапии розиглитазоном исходно и через 6 месяцев

Показатель	Исходно Me [25;75]	Через 6 месяцев Me [25;75]	p
АО, см	2,89[2,80;3,20]	2,89[2,70;3,20]	$p=0,59$
ЛП, см	2,97[2,80;3,30]	2,99[2,85;3,30]	$p=0,21$
ПП, см	3,14[3,00;3,30]	3,12[3,00;3,30]	$p=0,96$
ПЖ, см	3,15[2,50;4,50]	3,11[2,40;4,50]	$p=0,98$
КДР, см	4,81[4,60;5,00]	4,76[4,50;5,00]	$p=0,10$
КСР, см	3,01[2,80;3,30]	3,05[2,60;3,40]	$p=0,33$
ВУЛА, мсек	116,1[110,0;121,0]	114,4[110,0;120,0]	$p=0,58$
МЖП, см	0,94[0,84;1,00]	0,97[0,90;1,00]	$p=0,23$
ЗСЛЖ, см	1,09[0,90;1,20]	1,08[0,90;1,20]	$p=0,84$
ФВ, %	67,6[61,0;72,0]	68,1[62,0;75,0]	$p=0,62$

На фоне комбинированной таблетированной сахароснижающей терапии не удалось добиться улучшения показателей гликемии у двух больных, которым осуществлен перевод на инсулинотерапию, 47 больных после завершения исследования продолжили прием препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Розиглитазон и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 27. — С.2046-2050.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). — М.: Медицина, 2005. — 511 с.
3. Клебанова Е.М. Инсулинорезистентность: ее роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и возможности коррекции // Лечащий врач. — 2005. — № 5. — С.16-20.
4. Arner P. Free fatty acids-do they play a central role in type 2 diabetes? // Diabetes Obes Metab. — 2001. — Vol. 3. — P.11-19.
5. Bloomgarden Z. Thiazolidinediones // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, № 2. — P.488-493.
6. Derosa G., Salvadeo S.A. Pioglitazone and rosiglitazone: effects of treatment with a thiazolidinedione on lipids and non conventional cardiovascular risk factors // Curr Clin Pharmacol. — 2008. — Vol. 2, № 3. — P.77-84.
7. Home P.D., Phil D., Stuart J., et al. Rosiglitazone evaluated

В конце каждому больному предлагалось оценить насколько он удовлетворен результатом комбинированной терапии с точки зрения ее эффективности, переносимости и удобства подбора дозы по пятибалльной шкале (от 1 — полностью не удовлетворен до 5 — полностью удовлетворен). Лечащему врачу с помощью этой же шкалы предлагалось ответить на вопросы, насколько его больной удовлетворен результатами проводимой терапии с точки зрения сахароснижающего эффекта, качества жизни и удобства приема. В целом, по пятибалльной шкале эффективность комбинированной терапии оценивается как 4,61 [2;5], переносимость — 4,65 [3;5], удобство подбора дозы — 4,88 [3;5], сахароснижающий эффект — 4,61 [2;5], качество жизни — 4,63 [2;5], удобство приема — 4,88 [5;5].

В составе комбинированной сахароснижающей те-

рапии таблетированными препаратами у больных СД 2 типа без признаков сердечной недостаточности розиглитазон способен достоверно способствовать стойкому контролю гликемии, снижению гликированного гемоглобина, систолического и диастолического артериального давления, коррекции гипер- и дислипидемии. Терапия розиглитазоном достоверно не влияет на функцию печени, показатели гемоглобина крови и ЭхоКГ. Данная терапия обладает хорошей эффективностью и переносимостью и способна повлиять на качество жизни больных СД 2 типа.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для оценки риска/эффективности ТЗД в целом и выяснения

вопроса, связан ли сердечно-сосудистый риск с класс-эффектом или он специфичен для розиглитазона. До тех пор, решение о назначении ТЗД должно приниматься индивидуально с оценкой возможной пользы и вреда такой терапии.

- for cardiovascular outcomes — an interim analysis // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 357. — P.1-11.
8. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. For the ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 355. — P.2427-2443.
9. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R., et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // J. Clin Endocrinol Metab. — 2001. — № 86. — P.280-288.
10. Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C., et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P.2210-2219.
11. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from the cardiovascular causes // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 356. — P.2457-2471.
12. The DREAM 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.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, аспирант Гома Татьяна Владимировна, tanayagoma@mail.ru, Андреева Лариса Сергеевна - доцент, к.м.н.