

О.П. Кіхтяк

## PPAR- $\gamma$ АГОНІСТИ: ЧИ РІШЕННЯ ПРО СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК ОСТАТОЧНЕ?

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

### ВСТУП

#### Витоки пошуку PPAR- $\gamma$ агоністів

Експресію генів, задіяних в окисному метаболізмі мітохондрій, зменшено в осіб з інсуліно-резистентністю та/або цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2). У хворих на ЦД-2 пригнічено також активність синтезу АТФ. Ці спостереження наштовхнули на думку, що патогенез ЦД-2 включає зниження активності ядерних респіраторних чинників, транскрипційних чинників, зв'язаних із ДНК, які відповідають за транскрипцію кодованих у ядрі мітохондріальних генів. Неадекватність діяльності цих чинників гальмує окислення жирних кислот і сприяє акумуляції ліпідів. Найважливіший ядерний регуляторний чинник PPAR- $\gamma$  коактиватор PGC-1 активує також PPAR- $\alpha$  та печінковий ядерний чинник 4. За ЦД-2 та у пацієнтів з інсулінорезистентністю вміст PGC-1 $\gamma$  і PGC-1 $\beta$  знижено вдвічі, що призводить до браку їх метаболічної ролі в адипоцитах і скелетних м'язах. Констатовано чіткий зв'язок між зростанням індексу маси тіла (ІМТ) та зниженням експресії PGC-1 в ob/ob мишей і на прикладі триденного вживання жирної їжі у людей. Гіподинамія теж асоціюється зі зниженням експресії PGC-1, PPAR- $\gamma$  і надалі супроводжується гіперінсулінемією та підвищенням артеріального тиску в експерименті [3].

Є також дані, що PGC-1 знижується після їди й активується під час голодування, забезпечуючи енергетичні потреби. Його тривалий дефіцит, викликаний хронічним переїданням, присутністю насичених жирних кислот (пригнічують PGC-1 експресію) на тлі генетичної схильності, відсутності фізичної активності призводять до так званої метаболічної негнучкості, розвитку інсуліно-резистентності, а на завершення — ЦД-2 [3].

PPAR- $\gamma$  агоністи (розіглітазон, піоглітазон) і метформін можуть підвищувати експресію PGC-1. Отже, вивчення PPAR- $\gamma$  агонізму несподівано стало головним питанням порядку денного.

#### Додаткові властивості PPAR- $\gamma$ агоністів в експерименті та клініці

Можливості PPAR- $\gamma$  агоністів не обмежуються антигіперглікемічною дією та зниженням інсулінорезистентності. Останніми роками з'явилося багато публікацій, які значно розширили наше уявлення про цю фармакологічну групу.

Піоглітазон, суттєво знижуючи рівень тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), С-реактивного білка, підвищуючи вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), чутливість до інсуліну, збільшує кількість і відновлює функціональну здатність ендотеліальних стовбурових клітин у хворих на ЦД-2. Ендотеліальні стовбурові клітини циркулюють у периферичній крові та сприяють постнатальному ангиогенезу. За ЦД-2 їх кількість та якість функцій порушуються [15].

Згідно з даними іншого дослідження, піоглітазон чітко сповільнював прогресування потовщення інтими-медії коронарних артерій (маркер атеросклерозу) порівняно з глімепіридом під час усього періоду лікування, що тривало 18 місяців, у хворих на ЦД-2 [7].

Виявлено ще один ефект PPAR- $\gamma$  агоніста розіглітазону — здатність вибірково посилювати апоптоз і пригнічувати проліферацію клітин різних злоякісних пухлин. Констатовано пригнічувальний ефект розіглітазону на ріст високо онкогенної адренкортикальної карциноми, для якої досі не розроблено ефективного лікування. Водночас спостерігали індукцію диференціації та стероїдогенез [2].

#### Протиріччя у свідченнях

2006 року EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Product) і FDA (Food and Drug Administration) доповнили список застережень про можливі небажані наслідки під час приймання розіглітазону. До них зарахували заруднинний біль, ризик серцевих нападів у

хворих із застійною серцевою недостатністю. А 21 травня 2007 р. у журналі "New England Journal of Medicine" було опубліковано результати метааналізу 42 короткотермінових (24-53 тижні) і тривалих досліджень DREAM і ADOPT, які виявили небезпеку високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань на тлі призначення розіглітазону. Автори підрахували, що ризик розвитку інфаркту міокарда у групі лікування розіглітазоном був вищий за такий у контрольній групі на 43%, а ризик смерті - на 64%. Незважаючи на такі, здавалося б, вражаючі висновки, препарат не зняли з виробництва і не відкликали з аптечних мереж, що зробили, наприклад, з троглітазоном. Того ж року FDA лише наголосила на небезпеці призначення обох PPAR- $\gamma$  агоністів за застійної серцевої недостатності [14] — і все. Чому?

Виробник, а це потужна фармацевтична компанія, не ризикував би залишити препарат в обігу, якби докази його шкідливості були досить переконливими. FDA і EMEA, які, очевидно, теж дбають про свою репутацію, знайшли б змогу вимагати заборони його виробництва.

Вважаємо відомі події результатом надто контраверсійних висновків цих же досліджень. Наприклад, глибокий аналіз, проведений іншими ученими, дав змогу дійти висновку про некоректність перестороги щодо призначення розіглітазону з огляду на кардіоваскулярну небезпеку. Експертну оцінку викладено у ґрунтовному огляді під назвою "Кардіоваскулярна безпечність розіглітазону", опублікованому в не менш поважному журналі "Expert Opinion Drug Safety" у липні 2008 р. Повторне всебічне вивчення результатів багатьох клінічних досліджень і метааналізів спонукало авторів запідозрити відмінність у підходах до оцінювання різних препаратів і сформулювати протилежну тезу: розіглітазон безпечний з огляду на кардіоваскулярні ризики [1].

Хоча більше зауважень висловлювали на адресу розіглітазону, піоглітазон теж зачепили наслідки поганої слави. Довелося захищатися. З'явилися роботи, що перевіряють приписані розіглітазону недоліки на піоглітазоні. Аби вивчити проблему набряків, деякі науковці досліджували набряковий індекс аналізатором InBody 3.0 і рівень натрійуретичного пептиду у хворих із погано контрольованим ЦД-2 під час усього періоду лікування. Тривалість захворювання до

початку спостереження становила  $15,8 \pm 2,1$  року. Виявили не лише відсутність будь-яких набряків (індекс набряків (%)  $< 0,346 \pm 0,005$  за рекомендованої норми  $< 0,350\%$ ), але й низку інших позитивних ефектів щодо серцево-судинної системи. Піоглітазон знижував вміст чинника некрозу пухлин альфа, інгібітору активатора плазміногену-1, С-реактивного білка, індекс НОМА-IR, із тенденцією до вірогідності знижував рівень інсуліну, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, підвищував із тенденцією до вірогідності вміст адипонектину, ліпопротеїнів високої щільності. Через чотири місяці лікування спостерігали зниження HbA1c, глікемії (натще і постпрандіальної) [5].

На відміну від наведеного вище одноцентрового дослідження, провели багатоцентрове (41 центр) дослідження, яке також не виявило ніякої різниці з плацебо щодо набряків після 16 тижнів лікування піоглітазоном [4]. Незважаючи на оптимістичні результати цих і багатьох інших спостережень, все ж більшість фахівців відзначають появу набрякового синдрому як під час монотерапії, так і в поєднанні з інсуліном. Це положення відображено у спільно прийнятому консенсусі ADA (American Diabetes Association) і AHA (American Heart Association) [8].

Тепер щодо кардіоваскулярних ризиків. Коли піоглітазон додали до вже успішного лікування статинами хворих з ІХС без ЦД-2, то через півроку виявили вірогідні позитивні зміни багатьох чинників. Констатували зниження індексу НОМА-IR, С-реактивного білка, підвищення високомолекулярного адипонектину та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Стан ураженого ішемічною хворобою серця, згідно з якісним ультрасонографічним аналізом (індекс бляшки, потовщення інтими-медії тощо) також значно поліпшувався [13]. Звідси випливає, що PPAR- $\gamma$  агоніст піоглітазон справляє позитивний кардіопротекторний ефект, навіть якщо його призначають хворим без ЦД-2.

У хворих із ЦД-2 порівнювали вплив піоглітазону та глімепіриду на коронарний атеросклероз (дослідження PERISCOPE). Було доведено гальмуючий вплив піоглітазону на прогресування атеросклерозу коронарних артерій на відміну від глімепіриду, за умов лікування яким ці процеси прискорювалися. Крім цього, виявлено більший відсоток гіпоглікемій на тлі приймання глімепіриду, хоча середній рівень глю-

кози в крові був нижчим у групі піоглітазону. Аналіз результатів показав також, що кількість набряків, переломів і зниження гемоглобіну частіше спостерігались у групі піоглітазону [9].

Дослідження PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), яке тривало три роки, довело зниження вторинної кінцевої точки (інфаркту міокарда, інсульту та смерті від усіх причин) на 16%. Але згодом отримані результати піддали сумніву. Отже, не все просто й однозначно. Тому пошук істини триває. Ми також долучилися до цього процесу та провели власне короткотермінове дослідження піоглітазону з точки зору його впливу на атерогенез.

Метою нашого дослідження було з'ясування особливостей змін кардіоваскулярних маркерів на тлі лікування піоглітазоном у хворих на ЦД-2 і артеріальну гіпертензію легкого ступеня.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 63 хворих на ЦД-2 (ІМТ > 22 кг/м<sup>2</sup>) без тяжких діабетичних ускладнень з артеріальною гіпертензією легкого ступеня. Курс лікування тривав 20 тижнів. Хворі, відібрані для цього дослідження, раніше не отримували системного лікування, у тому числі інсуліну. Хворих відбирали у поліклініці Львівського обласного ендокринологічного диспансеру та під час консультативного прийому на кафедрі ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького. Хворим призначали піоглітазон, починаючи з 15 мг і поступово збільшуючи дозу до оптимальної — 30 або 45 мг/добу. Титрування дози тривало чотири тижні. Пацієнти вживали піоглітазон за 1-30 хв. до їди. Для лікування гіпертензії хворі отримували комбінацію периндоприлу (2 мг) з індапамідом (0,625 мг) в 1 таблетці зранку, відразу після ранкового підйому.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) у крові визначали фотоелектроколориметром КФК-2; рівень глюкози в крові — електричним фотометром "SOLAR" PM 2111-У; вміст ЛПВЩ, холестерину, тригліцеридів (ТГ) — біохімічним напівавтоматичним фотометром-аналізатором "HUMALYZER 2000"; вміст інсуліну, С-пептиду — імуноферментним напівавтоматичним фотометром-аналізатором "HUMAREADER PLUS"; рівень HbA1c — автоматичним аналізатором гемоглобінів "BIO RAD" Д-10; рівень аланінамінотрансферази (АлТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ)

— за стандартними методиками. Індекс НОМА-ІR визначали за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5 [6]. Індекс атерогенності визначали як  $\log_{10}$  (ТГ/ЛПВЩ).

Дослідження проводили у лабораторному центрі MeDіc, акредитованому Держстандартом України (ліцензія МОЗ України №216123) та одночасно — регіональним представником Німецького медично-діагностичного інституту в Берліні (лабораторія д-ра Редґера), а також у лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичне опрацювання матеріалу проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA V.6.0, з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Нормальність розподілу змінних підтверджували тестом Шапіро-Уїлка. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за  $p < 0,05$ , а за  $0,05 < p < 0,1$  констатували тенденцію до вірогідності відмінностей.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після чотирьох місяців лікування не було відзначено змін антропометричних даних хворих, а саме: маси, ІМТ, окружності талії. За результатами лабораторних досліджень не зазнали вірогідних змін показники ЛДГ, ЛПНЩ і холестерину (таблиця). Натомість виявлено виражену зміну рівнів ЛПВЩ, ТГ, С-реактивного білка, НОМА-ІR, HbA1c, а також АлТ. Індекс атерогенності знижувався в напрямі до норми з тенденцією до вірогідності відмінностей ( $0,05 < p < 0,1$ ). Позитивні зміни показників жирового обміну та зниження вмісту прозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок і чинник некрозу пухлин  $\alpha$  (у статті не наводяться), на тлі нормалізації НОМА-ІR і HbA1c вказують на сприятливий ефект піоглітазону щодо запобігання атерогенезу. Зростання С-реактивного білка вважають потужним передвісником кардіоваскулярних подій [11]. Незважаючи на поліпшення ліпідного профілю, додаткове призначення гіполіпідемічних засобів залишається актуальним, хоча описано рандомізоване клінічне дослідження, в якому піоглітазон за своїм впливом на ліпідний профіль виявився подібним до гіполіпідемічних засобів [4].

## Зміни клініко-лабораторних параметрів до і після лікування

Показники	До лікування	Після лікування
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,9±3,0	24,4±3,3
Вага, кг	89,9±7,1	88,7±6,9
Окружність талії, см	101,1±9,4	100,2±10,10
Глікемія натще, ммоль/л	8,71±1,83	5,98±0,45*
Інсулін натще, мкОд/мл	9,3±0,8	5,2±0,4*
С-пептид, пкмоль/л	559,75±41,05	959,8±71,13*
НОМА-IR	4,7±0,3	2,3±0,2*
HbA1c, %	7,35±0,44	6,02±0,42*
ЛПНЩ, ммоль/л	5,66±0,31	4,85±0,14
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45±0,08	2,8±0,02*
Холестерин, ммоль/л	7,88±0,62	7,01±0,38
ТГ, ммоль/л	4,31±1,21	2,77±0,71*
АлТ, Од/л	25,34±1,15	17,93±1,79*
С-реактивний білок, мг/л	7,89±0,81	4,88±0,81*
ЛДГ, Од/л	178,15±4,22	174,11±3,24

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$ .

Висловлено думку, що зниження АлТ у межах норми свідчить про підвищення печінкової чутливості до інсуліну [12]. Інші дослідження включають вивчення АлТ з метою спостереження за профілем безпеки [4]. У нашому дослідженні спостерігалася виражена динаміка зниження цього показника в межах своєї норми. Для вивчення ступеня ризику розвитку печінкової дисфункції вивчають зміни іншого ферменту — ЛДГ [5]. З цієї точки зору призначення піоглітазону було абсолютно безпечним. Вміст ЛДГ залишався в межах норми впродовж усього періоду лікування та після його завершення.

Вимагає спеціального вивчення феномен, так би мовити, розбіжності між значеннями інсуліну та глюкози в крові натще. Здавалося б, якщо рівень інсуліну в крові підвищується, то концентрація глюкози має знижуватись. Але ми спостерігали протилежну картину: вірогідне зниження інсуліну та вірогідне зниження глюкози. Водночас рівень С-пептиду зростав порівня-

но з даними перед лікуванням. Таку особливість, вважаємо, можна пояснити підвищенням чутливості тканин до інсуліну на периферії, зв'язуванням більшої кількості інсуліну в тканинах (органах-мішенях), що призводить до зниження його концентрації в крові. С-пептид у цьому випадку свідчить про відновлені можливості інсулінпродукуючих клітин, оскільки рівень С-пептиду в крові підвищився.

Небажані наслідки у вигляді виражених набряків ніг, що з'явилися раптово зранку після сну, спостерігали в однієї хворої. Поява набрякового синдрому, як ми вважаємо, збіглася з піком очікуваного максимального ефекту від препарату, тобто на 3-й тиждень від початку призначення піоглітазону. Поступово до кінця четвертого дня набряки зникли без будь-якого медикаментозного втручання і жодного разу не повторилися, незважаючи на збільшення дози з 30 мг до 45 мг (згідно з планом титрування). Описаний ефект слід розглядати як небажаний

наслідок високої ефективності дії піоглітазону, оскільки основною властивістю PPAR-γ агоністів є посилення дії інсуліну. А нам відомо, що після призначення інсуліну хворим на ЦД-1 пацієнти, частіше жінки, які стежать за своєю масою, у перші дні після початку лікування скаржаться на набряклість і затримання рідини [10]. Суб'єктивно хвора помічала виражене поліпшення загального стану: зникли сухість у роті, нічне вставання до туалету, втома, з'явилися бадьорість, добрий настрій.

### ВИСНОВКИ

1. Призначення піоглітазону характеризується вираженим антиатерогенним впливом за показниками ліпідного профілю і прозапальних маркерів.
2. Після 16 тижнів лікування піоглітазоном індекс НОМА, HbA1c і глікемія вірогідно знизилися.
3. Одночасне зниження рівнів цукру та інсуліну в крові натще і паралельне підвищення рівня С-пептиду у крові на тлі лікування піоглітазоном може свідчити про підвищене зв'язування інсуліну зі своїми рецепторами на периферії, що й призводить до зменшення його вмісту у циркуляторному руслі.
4. В однієї хворої на третій тиждень після початку лікування піоглітазоном спостерігали виражені набряки ніг, які поступово зникли до кінця четвертого дня без будь-якого медикаментозного втручання. Приймання піоглітазону не переривали.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Aijan R.A., Grant P.J. The cardiovascular safety of rosiglitazone // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2008. — Vol. 7 (4). — P. 367-376.
2. Betz M.J., Shapiro I., Fassnacht M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists suppress adrenocortical tumor cell proliferation and induce differentiation // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2005. — Vol. 90 (71). — P. 3886-3896.
3. Bloomgarden Z.T. Insulin resistance concepts // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30, Suppl. 5. — P. 1320-1326.
4. Hers M., Johns D., Reviriego Y. et al. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of the Effects of Pioglitazone on Glycemic Control and Dyslipidemia in Oral Anti-hyperglycemic Medication-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Clin. Ther.* — 2003. — Vol. 25. — P. 1074-1095.
5. Masahiko I., Akihiko H., Hiroshi Y. et al. Pioglitazone reduces atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2008. — Vol. 15 — P. 34-40.
6. Matheus D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
7. Mazzone T., Meyer P., Feinstein S. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // *JAMA.* — 2006. — Vol. 296 (21). — P. 2572-2581.
8. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O. et al. Thiazolidinedione use, fluid Retension, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108 (23) — P. 2941-2948.
9. Nissen S., Nicholls S., Steohen J. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes : The PERISCOPE Pan-domized Controlled Trial // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299, №13. — P. 1561-1573.
10. Principles and practice of endocrinology and metabolism / Edited by Kenneth L. Becker. — Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001. — 2477 p.
11. Ridker P.M., Rifal N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardio-vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1557-1565.
12. Sattar N. Predicting type 2 diabetes: a role for novel parameters or simple prediction models? // *Clinical laboratory.* — 2005. — Vol. 29, №2. — P. 7-11.
13. Sugamura K., Sugiyama S., Matsuzawa Y. et al. Benefit of adding pioglitazone to successful statin therapy in nondiabetic patients with coronary artery disease // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72 (7). — P. 1193-1197.
14. Tanne J.N. FDA places "black box" warning on antidiabetes drugs // *British Medical Journal* — 2007. — Vol. 334 (7606) — P. 1237.
15. Wang C.H., Ting M.K., Verma S. et al. Piogli-

tazone increases the number and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus // American Heart Journal. — 2006. — Vol. 152 (6). — P. 1051e1-1051e8.

#### РЕЗЮМЕ

**PPAR-γ агонисты: является ли решение о сердечно-сосудистом риске окончательным?**

**О.П. Кихтяк**

Проведенное четырехмесячное исследование показало положительное влияние пиоглитазона на уменьшение уровней глюкозы в крови, индекса HOMA-IR и HbA1c. Снижение уровня глюкозы и повышение содержания С-пептида в крови может свидетельствовать об улучшении связывания инсулина на периферии, что и ведет к уменьшению его концентрации в циркуляции. Назначение пиоглитазона способствовало выраженному улучшению антиатерогенного статуса по данным липидного профиля и маркеров воспаления.

**Ключевые слова:** пиоглитазон, индекс HOMA-IR, липопротеины высокой плотности, С-реактивный белок.

#### SUMMARY

**PPAR-γ agonists: Is the statement of cardiovascular risk ultimate?**

**O. Kikhtyak**

Four month treatment with pioglitazone showed statistically relevant improvement of the certain list of markers: fasting glucose, HOMA-IR index, HbA1c. We speculate that descent of fasting glucose and C-peptide elevation may indicate peripheral improvement of insulin binding capacity since insulin concentration in blood circulation decreases. Treatment with pioglitazone showed its anti-atherosclerotic abilities by dyslipidemia improvement and by markedly decrease of the C-reactive protein, a strong predictor of cardiovascular events.

**Key words:** pioglitazone, HOMA-IR index, high density lipoproteins, C-reactive protein.

*Дата надходження до редакції 25.08.2008 р.*