

Новые горизонты применения тиазолидиндионов

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Поиск и разработка новых эффективных препаратов является одновременно приоритетной и сложной задачей современной медицины. Особенно важный этап этого нелегкого пути – внедрение нового препарата в клиническую практику. История тиазолидиндионов, агонистов PPAR γ , является наглядным примером надежд, ошибок и в конечном итоге мирового успеха принципиально нового класса лекарственных средств.

История разработки

Открытие тиазолидиндионов и основной объем работ по доклиническому исследованию и апробированию новых лекарственных препаратов были проведены в Японии. Первый исследованный препарат назывался циглитазон, он улучшал гликемический контроль на животных моделях инсулинорезистентности, но механизмы его действия были плохо изучены, а высокая токсичность воспрепятствовала проведению исследований на людях. Разработанные впоследствии другие препараты (дарглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон) обладали более низкой токсичностью и позволили открыть два основных механизма действия тиазолидиндионов:

- связывание с PPAR γ
- повышение инсулиночувствительности, параллельно с кардинальными изменениями жирового обмена с существенным снижением уровня свободных жирных кислот в крови

Три вещества – троглитазон, пиоглитазон (Актос) и росиглитазон (Авандия) – вошли в клиническую практику. Их исследование привнесло много нового в понимание биологических эффектов и возможностей агонистов PPAR γ . К сожалению, применение троглитазона было ассоциировано с редкими, но тяжелыми случаями гепатотоксичности, что и привело к его изъятию с фармацевтического рынка в 2000 году, через 3 года после появления. Эта токсичность, судя по всему, была связана с наличием в его структуре альфа-токоферол-подобной молекулы. У двух других препаратов, росиглитазона и

пиоглитазона, такой боковой цепи в структуре нет и гепатотоксичность им не свойственна. Все же регулярный контроль печеночных трансаминаз рекомендуется (1).

Молекулярные механизмы действия

PPAR γ (γ изоформа рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором) принадлежит к семейству ядерных рецепторов. Другие члены этого класса, PPAR α , преимущественно экспрессируются в печени и считается, что они опосредуют гипополипидемическое действие фибратов. PPAR γ экспрессируются во многих тканях организма, включая кишечник, скелетные мышцы, печень, сердце, активированные макрофаги, но наибольшая распространенность их наблюдается в адипоцитах (2).

Тиазолидиндионы являются селективными агонистами PPAR γ . При активации рецепторов лигандом, таким как тиазолидиндионы, PPAR γ формирует гетеродимер с рецептором 9-цис-ретиноевой кислоты (RXR), который и связывается с молекулой ДНК, регулируя транскрипцию и трансляцию различных белков, участвующих в дифференцировке клеток, обмене глюкозы и жиров (3).

Ген, кодирующий PPAR γ (PPARG), экспрессирует 2 белка: PPAR γ 1 и, практически полностью специфичный для адипоцитов, PPAR γ 2. Белок PPAR γ 2 имеет 28 дополнительных аминокислот в своей N-концевой части, благодаря чему в 5–6 раз повышается его транскрипционная активность (4,5). Полиморфизм PPAR γ 2 с заменой аланина на пролин в кодоне 12 (Pro12Ala), затрагивающий как раз этот уникальный участок, встречается у разных этнических групп с частотой от 2 до 23%. Аллель, содержащий пролин, характеризуется умеренным снижением транскрипционной активности PPAR γ 2 и также умеренным (1,25 кратным), но статистически значимым ($P=0,002$) риском развития сахарного диабета 2 типа (6). Таким образом, если бы у всей популяции в 12 кодоне стоял аланин, то мировая распространенность сахарного диабета 2 типа сократилась бы на 25%, делая PPAR γ наиболее частым «диабетогеном», когда-либо открытым (7–9).

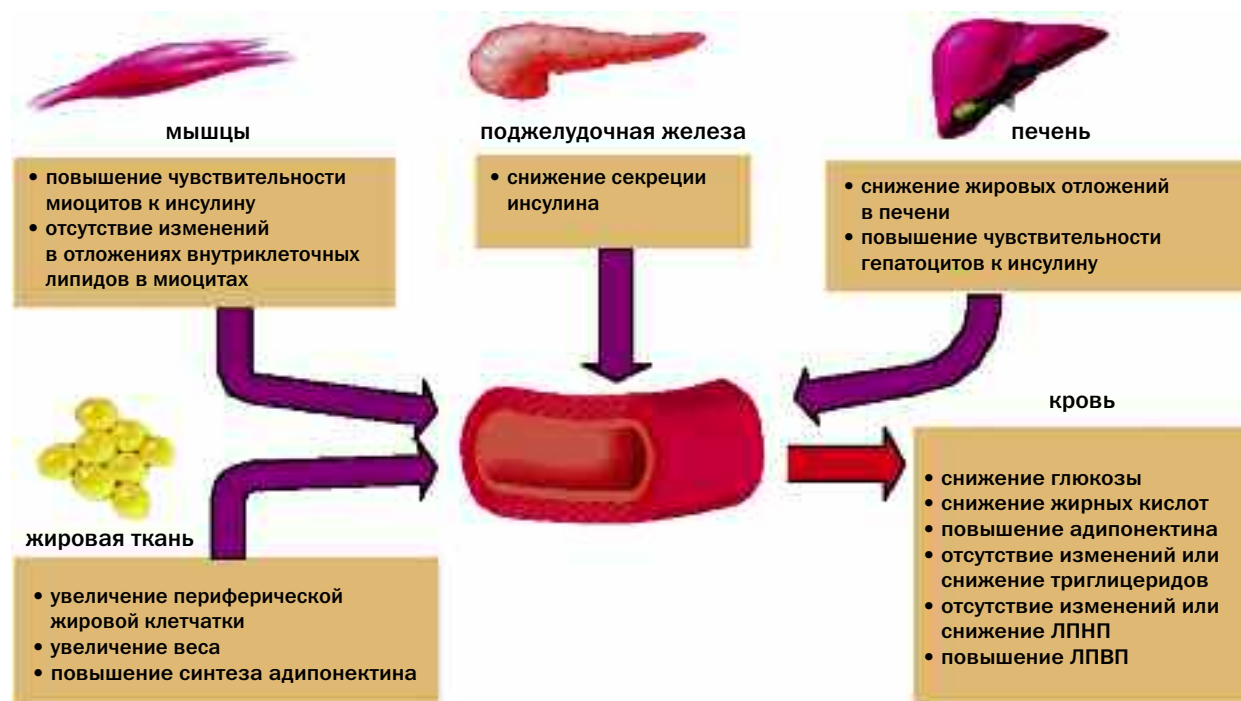


Рисунок 1. Биологические эффекты тиазолидиндионов

До настоящего времени не обнаружено ни одного эндогенного лиганда, который бы обладал высокой аффинностью к PPAR γ . Лиганд-связывающий «карман» рецепторов имеет довольно открытую конформацию. Различные ненасыщенные жирные кислоты, окисленные липидные соединения, простаглицлины и эйкозаноиды активируют *in vitro* рецепторы PPAR γ со связывающей аффинностью в микромолярном диапазоне. Это привело к предположению, что у PPAR γ нет какого-либо определенного, физиологически значимого специфического лиганда и рецептор функционирует как универсальный «сенсор» жирных кислот и других родственных им молекул. Данное свойство полностью соответствует роли PPAR γ в преобразовании пищевых сигналов в метаболические ответы на них (2).

Биологические эффекты

Влияние на углеводный и жировой обмены и чувствительность к инсулину

Тиазолидиндионы обладают несколькими биологическими эффектами. И, несмотря на то, что точные механизмы действия тиазолидиндионов по повышению инсулиночувствительности еще не до конца изучены, считается, что основная доля их активности связана со способностью изменять количество, распределение и гормональную активность жировой клетчатки. Таким образом, получается, что улучшение углеводного обмена является вторичным по отношению к перенастройке жирового.

Одним из последствий активации PPAR γ является повышение дифференцировки и пролиферации преадипоцитов в зрелые клетки жировой ткани, которое происходит в подкожной жировой клетчатке. PPAR γ также играют ведущую роль в настройке липидного обмена в жировой ткани под режим питания. Их экс-

прессия наиболее высока в постпрандиальный период (10). При воздействии лиганда на рецепторы в адипоцитах происходит активация ферментов/переносчиков, участвующих в захвате жирных кислот, например, повышение липопротеинлипазы, транспортера жирных кислот 1 типа и глицерин киназы (11-13).

Примечательно то, что этот каскад изменений при активации PPAR γ не происходит в адипоцитах висцеральной жировой клетчатки, хотя экспрессия рецепторов в них достаточно велика. Висцеральные адипоциты по своему метаболизму отличаются от периферических: они менее чувствительны к инсулину и более чувствительны к катехоламинам (14). Повышение запасов жира в подкожно-жировой клетчатке приводит к феномену «жирового обкрадывания», в итоге приводящему к снижению уровня жирных кислот в крови и сокращению отложений триглицеридов в мышечной ткани и печени (3). Исследования на животных и людях показали, что тиазолидиндионы улучшают действие инсулина и, тем самым, гликемический контроль у больных сахарным диабетом только в присутствии инсулинорезистентности. Объяснением этого может служить тот факт, что влияние этих препаратов на перераспределение жировой клетчатки проявляется только при наличии избытка жиров в других тканях. Феномен «жирового обкрадывания» тиазолидиндионов, таким образом, может являться основным механизмом повышения чувствительности к инсулину мышечной ткани (повышение утилизации глюкозы) и печени (снижение выброса глюкозы печенью), так как прямые эффекты активирования PPAR γ в мышцах и печени не вполне ясны.

Модулирование синтеза адипокинов и переносчиков

Считается, что наряду с активацией адипогенеза и захвата жирных кислот, тиазолидиндионы повышают

инсулиночувствительность и изменяют секрецию гормонов в клетках жировой ткани. Адипоциты секретируют гормоны, называемые «адипокинами», ключевыми из которых являются лептин, адипонектин, резистин и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) (15). Тиазолидиндионы, через активацию PPAR γ , существенно повышают продукцию адипонектина, основные свойства которого — повышение окисления жиров, улучшение действия инсулина, антиатерогенный эффект (16). Они также снижают секрецию веществ, нарушающих действие инсулина, т.е. ФНО- α и, возможно, резистина (1). Синтез лептина по данным различных источников может как не изменяться, так и снижаться под действием тиазолидиндионов (9).

Регуляция экспрессии 11-бета гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11 β HSD-1)

Еще одним из механизмов действия тиазолидиндионов является дорецепторный контроль действия кортикостероидных гормонов путем ингибирования экспрессии 11 β HSD-1. Этот фермент катализирует конверсию гормонально неактивного кортизона в активный кортизол, что обеспечивает дополнительные аутокринные эффекты и суммирует их глюкокортикоидное действие на расположенные внутриклеточно глюкокортикоидные рецепторы. Причем, в висцеральной жировой клетчатке экспрессия 11 β HSD-1 значительно выше, чем в периферической (17). Основным местом функционирования 11 β HSD-1, особенно учитывая объем этого «органа» в организме, является жировая клетчатка. Повышение экспрессии и/или активности фермента приводит к избыточной стимуляции глюкокортикоидных рецепторов, что проявляется в дифференцировании преадипоцитов в зрелые адипоциты, ожирению, инсулинорезистентности (18, 19). В печени же 11 β HSD-1 участвует в активации ферментов глюконеогенеза и регулирует выброс глюкозы (19). Обнаружено, что при простом алиментарном ожирении происходит снижение активности фермента, как в жировой клетчатке, так и в печени, и это представляет собой защитный механизм от неблагоприятных метаболических процессов, сопровождающих повышение индекса массы тела (ИМТ) (20). В то же время снижение активности фермента с увеличением ИМТ не наблюдается у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, что еще раз подчеркивает участие 11 β HSD-1 в патогенезе данного заболевания (21). Ген, кодирующий 11 β HSD-1, находится под влиянием PPAR γ , при активации которых, происходит репрессия гена 11 β HSD-1 и снижение экспрессии фермента, что приводит к уменьшению активации глюкокортикоидных рецепторов и её неблагоприятных последствий (19).

Влияние на обмен холестерина

Эффект тиазолидиндионов на уровень липидов довольно сложен и у разных препаратов различается. В общем контексте, концентрация холестерина ЛПВП имеет тенденцию к повышению, тогда как концентрация триглицеридов — к снижению. Также необходимо учесть, что повышение концентрации холестерина

ЛПНП может наблюдаться в самом начале лечения, а по прошествии некоторого времени этот эффект угасает и частицы становятся более крупными, что отражает их меньшую атерогенность. Пиоглитазон обладает некоторой PPAR γ активностью, что может объяснять его более благоприятное влияние на уровни триглицеридов и ЛПНП (22). Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований позволяют пролить свет на эффекты тиазолидиндионов на кардиоваскулярный риск. К сожалению, данные первого такого большого проспективного исследования влияния пиоглитазона на макрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа (PROactive), включавшего 5238 пациентов, трудны для трактовки ввиду неадекватно проведенного статистического анализа полученных данных, а также недочетов, допущенных при планировании исследования (23).

Тиазолидиндионы и воспаление

Химическое, механическое, биологическое повреждение тканей, а также повреждение вследствие нарушения кровоснабжения или реперфузии часто оказывается угрожающим жизни. Последующий ответ тканей на повреждение представляет собой сложную серию событий, включающих воспаление, окислительный стресс, активацию иммунных клеток, обеспечение выживания клеток в новых условиях, пролиферацию, миграцию и дифференцировку. Несостоятельность тканей иницировать, поддерживать или останавливать программу репарации может приводить к таким драматическим событиям, как гибель клеток с последующим некрозом и фиброзом тканей или канцерогенезу. В подобных случаях воспаление и окислительный стресс, являющиеся процессами защиты, могут становиться опасными, если они не разрешаются в установленные природой сроки. Репарация в основном зависит от быстрых и специфичных изменений экспрессии генов, контролируемых факторами транскрипции, которые «чувствуют» травму. Такими факторами в частности являются и PPAR γ , активация которых происходит посредством медиаторов липидной природы, образующихся после повреждения тканей. На рисунке 2 представлены виды повреждений, характерные для жизненно важных органов, а также эффекты применения агонистов PPAR γ .

Механизмы защиты тканей при повреждении, связанные с активацией PPAR γ , обусловлены как улучшением углеводного обмена и повышением инсулиночувствительности, так и противовоспалительными, антифибротическими и антиапоптотическими эффектами лигандов PPAR γ . Процесс, лежащий в их основе, одинаков для синтетических агонистов и природных циклопентенон-простагландинов 15d-PGJ2. Он включает ингибирование активации NF- κ B (24), вместе со снижением экспрессии и/или активности активаторных белков (AP-1), тромбоцитарного фактора роста - β 1 (TGF- β 1), белка хемоаттрактанта моноцитов -1 (MCP-1), межклеточных молекул адгезии 1 типа (ICAM-1), индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), фибронектина и коллагена 1 типа (25). Результатом этих изменений клеточной сигнализации

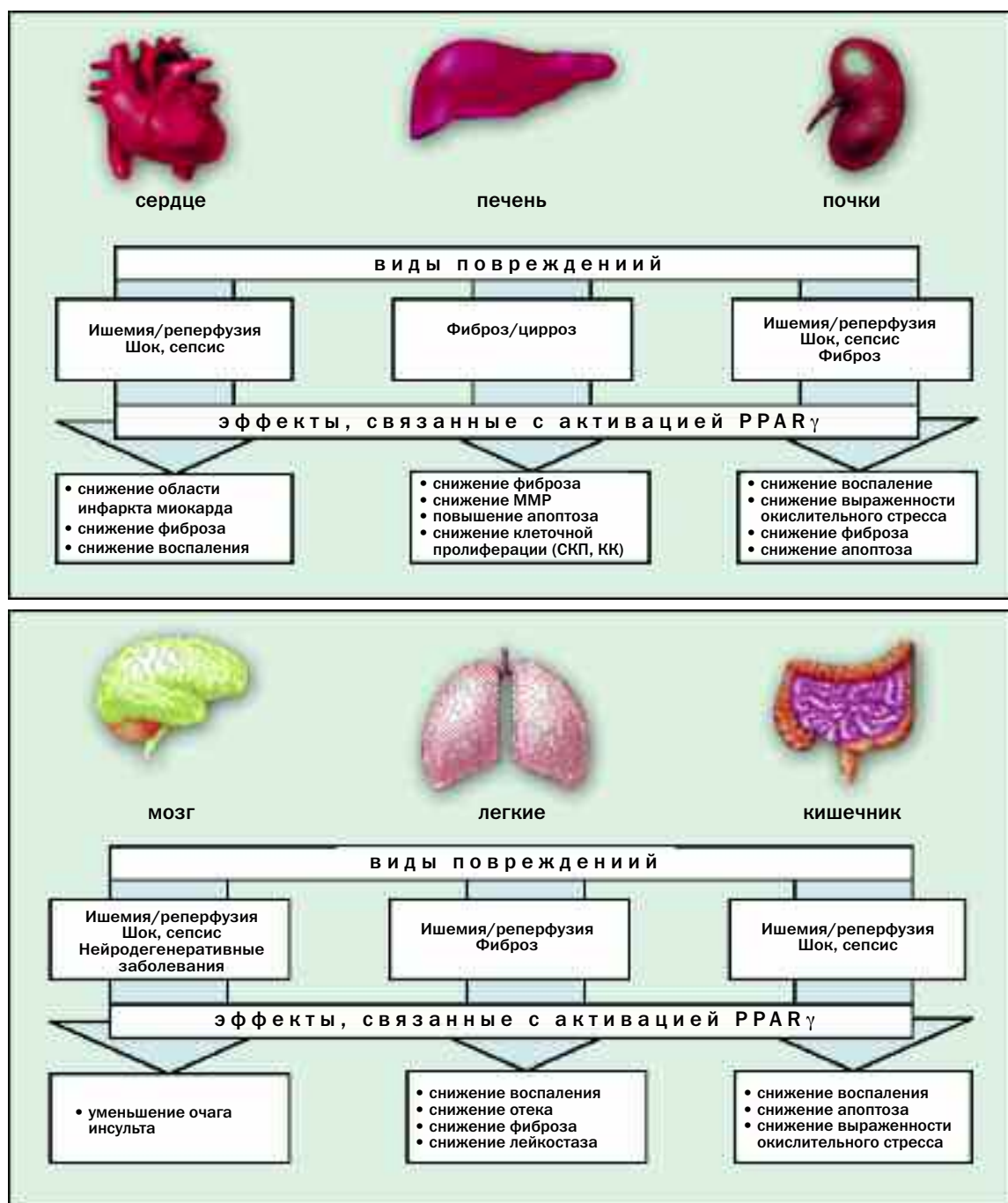


Рисунок 2. Эффекты тиазолидиндионов при повреждении различных органов: почек, кишечника, легких, печени, мозга и сердца

является снижение инфильтрации полиморфнонуклеарными клетками поврежденных тканей, что снижает окислительный стресс, воспаление и фиброз (26).

Тиазолидиндионы и канцерогенез

Агонисты PPAR γ привлекли к себе внимание онкологов благодаря обнаружению высокого уровня экспрессии этих рецепторов в различных карциномах (27–29). Вскоре после этого появились экспериментальные работы, демонстрирующие *in vivo* и *in vitro* подавление роста опухолей (карциномы кишечника, молочной железы, простаты) при активации рецепторов эндогенными и синтетическими агонистами PPAR γ , а также их возможности в предотвращении метастазов (30–32). Первым успешным применением агонистов PPAR γ *in vivo* было назначение троглитазона нескольким паци-

ентам с липосаркомой, что привело к задержке роста опухоли и дифференциации раковых клеток (33).

Антипролиферативные механизмы действия агонистов PPAR γ еще недостаточно понятны. Предполагается участие в этом ингибиторов циклин-зависимой киназы (p21Waf1 и p27Kip1), снижение экспрессии или активности различных провоспалительных цитокинов и факторов транскрипции (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-4, NFkB) может также приводить к замедлению роста опухолевых клеток. PPAR γ также могут индуцировать апоптоз клеток путем активации каспазы-3. В некоторых линиях раковых клеток это замедление роста связано со снижением экспрессии антиапоптотических белков, BCL-2 и BCL-XL (34).

Публикации последних трех лет привнесли много нового в наше понимание механизмов действия агонистов PPAR γ при гормонально-активных опухолях ги-

Таблица 1

Раковые заболевания, рост которых снижается агонистами PPAR γ

липосаркома	рак легких
рак кишечника	рак шейки матки?
рак молочной железы	рак мочевого пузыря
миелоидный лейкоз	рак головы и шеи
нейробластома	рак пищевода
лимфома	рак желудка
хориокарцинома	рак поджелудочной железы

пофиза, в частности при болезни Иценко-Кушинга. Так, Heaney и соавт. (35) в своей работе показали, что рецепторы PPAR γ экспрессируются в АКТГ- секретирующих клетках гипофиза здоровых людей, а их экспрессия в АКТГ- секретирующих аденомах гипофиза человека повышена в несколько раз. Агонисты PPAR γ индуцировали G₀/G₁ арест клеточного цикла и апоптоз в клетках АКТГ — секретирующих опухолей гипофиза у человека и мышей. Также по исследованиям этих же авторов росиглитазон предотвратил рост 4 из 5 АКТГ — секретирующих опухолей у мышей (AtT20), причем, уровни секреции кортизола и АКТГ были подавлены у всех 5 мышей, получавших терапию росиглитазоном, что, по мнению авторов, может говорить об обнаружении нового подхода к лечению болезни Иценко-Кушинга. Экспрессия PPAR γ рецепторов была также подтверждена авторами и для других гормонально активных опухолей гипофиза (СТГ, ПРЛ, ЛГ) (36).

Работы Heaney и соавторов вдохновили многие другие исследовательские группы изучать влияние тиазолидиндионов на различные неопластические процессы (37-42), при этом было описано как отрицательное действие на рост опухолей, так и индукция их развития. В. Ambrosi и соавторы (43), опираясь на данные работ Heaney, провели исследование по изучению эффекта росиглитазона (8 мг/день) у 14 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, в ходе которого было отмечено значительное снижение уровней секреции кортизола и АКТГ в крови, уровней экскреции свободного кортизола в суточной моче почти у 50% пациентов в течение 30-60 дней после начала лечения. При

гистохимическом исследовании опухолей гипофиза, полученных от 2 пациентов, не ответивших на терапию росиглитазоном, был обнаружен высокий уровень экспрессии рецепторов PPAR γ в половине клеток. Hull и коллеги (44) успешно применили росиглитазон в качестве предоперационной подготовки у двух больных с болезнью Иценко-Кушинга.

По-видимому, не все тиазолидиндионы обладают ингибирующим эффектом на рост и активность АКТГ — секретирующих опухолей, что может быть связано с разницей в степени аффинности росиглитазона и пиоглитазона в пользу первого. Что подтверждают работы авторов, использовавших в своих исследованиях пиоглитазон у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и не получивших значимых различий показателей до и после лечения (45). Необходимо заметить, что в некоторых таких работах оценка действия препаратов проводилась в течение нескольких часов или нескольких дней (46), а, к примеру, развитие эффекта при сахарном диабете может быть отсрочено на несколько недель (47). Также, возможно, не все антипролиферативные эффекты тиазолидиндионов опосредуются через активацию PPAR γ , например, 15-дезоксипростагландин J₂, троглитазон и меньше циглитазон в отличие от росиглитазона и пиоглитазона в присутствии селективного антагониста PPAR γ (GW9662) оказывали ингибирующее влияние на количество клеток в клеточных линиях рака простаты и рака мочевого пузыря (48).

Тиазолидиндионы при заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью

Единственным одобренным показанием в настоящее время для назначения тиазолидиндионов является сахарный диабет 2 типа. Тем не менее, их эффективность была продемонстрирована в экспериментальном лечении различных состояний, для которых характерна инсулинорезистентность, таких как неалкогольный стеатоз (жировая дистрофия) печени, поликистоз яичников, липодистрофии.

Тиазолидиндионы при поликистозе яичников

Синдром поликистозных яичников — заболевание невыясненной природы, которым страдают приблизительно 4% женщин репродуктивного возраста (49). У женщин с синдромом поликистозных яичников часто наблюдается инсулинорезистентность и повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа. Считается, что гиперинсулинемия, сопровождающая инсулинорезистентность, способствует гиперандрогении у пациентов с синдромом поликистозных яичников (50, 51). Вмешательства, снижающие уровни инсу-

Таблица 2

Модуляторы PPAR, разрабатываемые для лечения сахарного диабета 2 типа

компания	вещество	свойства
Bristol-Myers/Merck	мураглитазар	агонист PPAR гамма и альфа
AstraZeneca	тезаглитазар	агонист PPAR гамма и альфа
GlaxoSmithKline	677954	агонист PPAR гамма, альфа и дельта
Metabolex	MBX-102	частичный агонист/антагонист PPAR гамма
Tularik	T131	селективный модулятор PPAR гамма
Eli Lilly/Ligand	LY818	частичный агонист PPAR гамма и альфа
Eli Lilly/Ligand	LY929	агонист PPAR гамма и альфа
Plexikon	PLX204	агонист PPAR гамма, альфа и дельта
CareX	2 неназванных	частичные агонисты PPAR гамма

лина, такие как снижение массы тела и препараты, например, метформин, диазоксид или аналоги соматостатина, снижают гиперандрогению и инсулинорезистентность (52). Большое плацебо контролируемое исследование, включавшее 410 женщин, показало, что лечение троглитазоном улучшало овуляторную функцию, гирсутизм, гиперандрогенемию и инсулинорезистентность (53).

Похожие данные получены в небольших исследованиях с применением росиглитазона и пиоглитазона с использованием в качестве контроля плацебо или метформина, причем во многих исследованиях отмечено преимущество тиазолидиндионов перед метформином в отношении гирсутизма и гиперандрогенемии (54–56). Синдром поликистозных яичников в настоящее время не является показанием для назначения тиазолидиндионов.

Тиазолидиндионы при неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП)

Сахарный диабет 2 типа и ожирение имеют четкую связь с неалкогольной жировой болезнью печени, которая включает в себя целый спектр повреждений печени, начиная от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), имеющего потенциал прогрессирования в цирроз и фиброз печени. Неалкогольная жировая дистрофия печени является наиболее частой причиной повышения уровня печеночных ферментов (57), в то время как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) является независимым от ожирения фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (58). Стеатоз печени связан с повышением инсулинорезистентности гепатоцитов и коррелирует с потребностью в инсулине при инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (59).

«Золотым стандартом» в диагностике и эффективности лечения является биопсия печеночной ткани (60). Препараты разных групп предлагаются для лечения НЖБП: антиоксиданты (витамины Е и С), урсодезоксихолевая кислота, метформин, тиазолидиндионы (росиглитазон и пиоглитазон), фибраты, статины, рекомбинантный адипонектин, пентоксифиллин. Среди них только тиазолидиндионы показали выраженное снижение не только ферментов печени, но и гистологически подтвержденное значимое снижение выраженности воспалительного процесса в печени как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, так и у пациентов с липодистрофией, развившейся на фоне применения высоко активных антивирусных препаратов (60–62).

Тиазолидиндионы при липодистрофии

Липодистрофия представляет собой гетерогенную группу заболеваний, проявляющихся частичным или полным отсутствием жира в подкожной клетчатке, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, нарушением липидного и углеводного обменов.

В настоящее время наиболее частой причиной липодистрофии является применение высоко активных препаратов антиретровирусной терапии у паци-

ентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). По крайней мере, у половины пациентов развивается хотя бы один из симптомов липодистрофии после 12–18 месяцев лечения этими препаратами. Липодистрофия, особенно лицевая липоатрофия, может быть обезображивающей и стигматичной. Лечение липодистрофии в настоящее время не разработано. Развитие ее связано с выраженной инсулинорезистентностью, что дает надежду на положительный эффект тиазолидиндионов для снижения инсулинорезистентности у пациентов вследствие антиретровирусной терапии, так как эти препараты повышают и чувствительность к инсулину, и объем подкожно-жировой клетчатки. Тем не менее данные, полученные в трех рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях с применением росиглитазона имеют некоторые отклонения от этой теории. Прежде всего то, что признается всеми авторами, это более низкий процент увеличения подкожно-жировой клетчатки при лечении препаратом, чем, например, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в одинаковые периоды лечения.

Наиболее авторитетной исследовательской работой по данной теме является двойное-слепое исследование Сагг и соавт. (63), включавшее 108 пациентов с липодистрофией, получавших антиретровирусную терапию, которые были рандомизированы в группу росиглитазона 4 мг 2 раза в сутки и соответствующего плацебо с оценкой результатов лечения через 48 недель. Исследователи использовали двухэнергетическую рентгеноабсорбциометрию для определения изменений в объеме подкожно-жировой клетчатки конечностей, которая показала отсутствие каких-либо значимых изменений по сравнению с группой плацебо.

Подобные результаты были получены другой группой исследователей в аналогичном по дизайну исследовании, но на меньшей группе пациентов, с 24 недельным периодом лечения и с применением МР томографии (62). В третьем же исследовании, включавшем 28 пациентов, получавших росиглитазон в дозе 4 мг в сутки в течение 3 месяцев, средний процент содержания жира в организме, определенный с помощью КТ составил $1,38\% \pm 0,03\%$ против $-0,83\% \pm 0,27\%$ ($P=0,03$) в группе плацебо. Объем подкожного жира увеличился в области нижних конечностей на $2,3 \pm 8,4 \text{ см}^2$, против $-0,9 \pm 1,9 \text{ см}^2$ ($P=0,02$) соответственно (64).

При этом все исследователи сходятся на том, что на фоне лечения росиглитазоном значительно улучшается углеводный обмен, повышаются уровни адипонектина. Отсутствие повышения экспрессии в подкожно-жировой клетчатке генов, вовлеченных в липогенез, транспорт жирных кислот и глюкозы, а также стабильная тенденция к повышению уровней триглицеридов и общего холестерина, отмеченная в исследованиях, при терапии росиглитазоном у этой группы пациентов, свидетельствует о ключевой роли адипонектина в снижении инсулинорезистентности (65).

Данные по использованию пиоглитазона у пациентов с липодистрофией в основном исходят из описаний клинических случаев и тем самым не репрезентативны для более широкого упоминания.

Механизмы нежелательных эффектов

Учитывая тот факт, что тиазолидиндионы повышают дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, в частности периферической жировой клетчатки, не является сюрпризом, что при лечении препаратами тиазолидиндионов наблюдается прибавка массы тела и увеличение массы подкожной жировой клетчатки. Действительно, наблюдается корреляция между увеличением объема периферической жировой клетчатки и клинически значимым повышением чувствительности к инсулину и улучшением гликемического контроля при сахарном диабете 2 типа. С другой стороны, висцеральный жир, который считается более метаболически «вредным», чем периферический, не увеличивается и даже наоборот уменьшается вследствие терапии тиазолидиндионами (14).

Задержка жидкости является тем нежелательным эффектом тиазолидиндионов, который может препятствовать назначению тиазолидиндионов пациентам с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью. Это классовый эффект, который может приводить к периферическим отекам, особенно у пациентов на сопутствующей терапии инсулином, который сам по себе может приводить к увеличению объема интерстициальной жидкости. Увеличение объема циркулирующей жидкости приводит к небольшому снижению концентрации гемоглобина вследствие гемодилюции, что очень редко является клинически значимым (66).

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

Тиазолидиндионы быстро всасываются и достигают пиковых концентраций в течение нескольких часов. Равновесная концентрация обычно достигается в течение недели, но, возможно, из-за важности перераспределения жировой клетчатки, полное их действие может проявиться только через 4–12 недель (47). Росиглитазон и пиоглитазон прочно связываются с белками крови, преимущественно с альбумином. В настоящее время не было зарегистрировано каких-либо клинически значимых лекарственных взаимодействий с тиазолидиндионами, но необходимо заметить, что в комбинации с препаратами сульфонилмочевины может наблюдаться увеличение риска гипогликемий, вследствие повышения инсулиночувствительности (тиазолидиндионы) и повышения секреции инсулина (сульфонилмочевина). Метаболизм тиазолидиндионов происходит в печени с помощью цитохрома P450 2C8 (а также CYP3A4 для пиоглитазона), но терапевтические дозы препаратов, по-видимому, не влияют на активность этих ферментов. Тем не менее рекомендуется с предосторожностями назначать тиазолидиндионы с препаратами, метаболизирующимися этими ферментами (2).

Новые препараты

Комбинация с метформином

Основными недостатками тиазолидиндионов с точки зрения врача клинической практики является от-

сроченность наступления терапевтического эффекта (6–12 недель) (67). Авандамет, проходящий в настоящее время процедуру регистрации в России, содержащий 1–2 мг росиглитазона и 500 мг метформина в одной таблетке, избавлен от этого недостатка. Начало действия препарата, обусловленное метформином, можно ожидать в первые дни приема с дальнейшим нарастанием терапевтического эффекта по мере развития действия росиглитазона. Преимущества также касаются и суммирования действия двух препаратов в преодолении инсулинорезистентности. Это позволяет добиться более полной компенсации сахарного диабета 2 типа, что проявляется в более выраженном снижении гликированного гемоглобина (–2,3%) и глюкозы натощак на (–71 мг/дл) по сравнению с монотерапией метформином (–1,8% и –51 мг/дл соответственно) и росиглитазоном (–1,6% и –47 мг/дл соответственно). Риск гипогликемических состояний при этом не увеличивается и соответствует таковому для метформина. Благоприятно также действие комбинированного препарата на липидный обмен (68).

Двойные агонисты PPAR

Еще год назад будущее двойных агонистов PPAR α/γ , глитазаров, было светлым и многообещающим. Перспектива разработки препаратов, сочетающих гиполипидемическое действие фибратов и гипогликемическое действие тиазолидиндионов, очень привлекательна, так как позволила бы воздействовать одновременно на два основных составляющих метаболического синдрома, тем самым, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений. Применение такого препарата позволило бы повысить комплаентность пациентов к терапии, в большинстве случаев пожизненной, а также снизить вероятность лекарственных взаимодействий, риск которых повышается при зачастую вынужденной необходимости назначения нескольких лекарственных средств для достижения терапевтического эффекта. Можно сказать, что прототипом этой группы препаратов послужил пиоглитазон, обладающий в дополнение к PPAR γ активности еще и слабой способностью активировать PPAR α , что объясняет его более благоприятный профиль влияния на обмен липидов (22). К сожалению, в ближайшее время в арсенале эндокринолога препараты этой новой группы не появятся. В мае 2006 года две фармацевтические компании, AstraZeneca и Bristol-Myers Squibb, объявили о прекращении дальнейшей разработки своих препаратов, которые находились в III фазе клинических испытаний в стадии регистрации: тезаглитазара (Galida) и мураглитазара (Pargluva), соответственно. Glaxo Smith Kline также прекратила программу разработки панагониста 677954. Данная ситуация отражает сложность разработки препаратов, которые бы обладали более выраженным гипогликемическим эффектом без повышения риска побочных эффектов. В данное время аспекты безопасности новых препаратов стоят на первом месте. Так, в третьей фазе клинических испытаний тезаглитазара было отмечено повышение креатинина сыворотки крови

и снижение уровня клубочковой фильтрации, возникновение которых связано с фибратной частью молекулы, дающей PPAR α активность препарату (69).

Но отчаяние преждевременно.... Направление исследовательской мысли движется не только в сторону создания двойных агонистов PPAR, но и тройных агонистов, различных вариантов частичных агонистов, агонистов/антагонистов и селективных модуляторов (Таблица 2). Добавление дельта активности привносит усиление гипогликемического эффекта, альфа, как уже упоминалось ранее — гиполипидемическое. Частичные агонисты и агонисты/антагонисты отличаются от полных агонистов тем, что позволяют эндогенным лигандам конкурировать за рецептор, при этом рецептор не оказывается заблокированным в постоянно активированном состоянии. Считается, что это приводит к «включению» и «выключению» различных групп генов. Как это происходит и какие именно гены активируются/деактивируются неизвестно, но, по мнению разработчиков, это обещает снижение выраженности побочных эффектов, характерных для име-

ющихся на рынке тиазолидиндионов, таких как прибавка массы тела и отечный синдром (66).

Заключение

Открытие и разработка тиазолидиндионов представляет собой значительный скачок в понимании этиологии инсулинорезистентности и биологии адипоцитов. Тиазолидиндионы ввели новую модальность терапии сахарного диабета 2 типа. Используемые в настоящее время препараты, росиглитазон (Авандия) и пиоглитазон (Актос), утвердили свои позиции в лечении сахарного диабета 2 типа и за годы применения доказали свою безопасность и эффективность. Открывающиеся новые горизонты применения данной группы препаратов в области различных инсулинорезистентных состояний, канцерогенеза и воспаления, а также возможности новых, только разрабатываемых препаратов с комбинированной или селективной активностями по отношению к рецепторам PPAR γ интригуют и вдохновляют как исследователей, так и практикующих врачей всего мира.

Литература

- Greenfield JR, Chisholm DJ. Thiazolidinediones – mechanisms of action. 2004 Aust Prescr 27:67-70.
- Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. PPAR-gamma and human metabolic disease. J Clin. Invest. 2006 116(3): 581-589.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- Tontonoz P., Hu E., Graves R.A., Budavari A.I., and Spiegelman B.M. 1994. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. Genes Dev. 8:1224-1234.
- Vidal-Puig, A.J., et al. 1997. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. J. Clin. Invest. 99:2416-2422.
- Altshuler, D., et al. 2000. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat. Genet. 26:76-80.
- Poulsen, P., et al. 2003. Impact of two common polymorphisms in the PPARgamma gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? Diabetes. 52:194-198.
- Andrulionyte, L., Zacharova, J., Chiasson, J.L., and Laakso, M. 2004. Common polymorphisms of the PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and PGC-1alpha (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. Diabetologia. 47:2176-2184.
- Memisoglu, A., et al. 2003. Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPARgamma gene and type 2 diabetes. Diabetes Care. 26:2915-2917.
- Vidal-Puig, A., et al. 1996. Regulation of PPAR γ gene expression by nutrition and obesity in rodents. J. Clin. Invest. 97:2553-2561.
- Schoonjans, K., et al. 1996. PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. EMBO J. 15:5336-5348.
- Motojima, K., Passilly, P., Peters, J.M., Gonzalez, F.J., and Latruffe, N. 1998. Expression of putative FA transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. J. Biol. Chem. 273:16710-16714.
- Glorian M., et al. 2001. A single element in the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene mediates thiazolidinedione action specifically in adipocytes. Biochimie. 83:933-943.
- Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: PPARgamma and its therapeutic modulation. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 2412-21.
- Furnsinn C, Waldhausl W. Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. Diabetologia 2002; 45:1211-23.
- Boden G, Zhang M. Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes. Expert Opin Investig Drugs. 2006 Mar;15(3):243-50.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of omentum"? 1997 Lancet 349:1210-1213.
- Hauner H, Schmidt P, Pfeiffer EF. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells.1987 J Clin Endocrinol Metab 64:832-835.
- Draper N, Stewart PM. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. 2005 J Endocrinol 186:251-271.
- Morton NM, Ramage L, Seckl JR. Down regulation of adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high-fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. 2004 Endocrinology 145:2707-2712.
- Valsamakis G, Anvar A, Tomlinson JW, Shackleton CH, McTernan PG, Chetty R et al. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. 2004 J Clin Endocrinol Metab 89:4755-4761.
- Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. Biochem Biophys Res Commun 2000; 278:704-11.
- Skyler JS. PROactive: a sad tale of inappropriate analysis and unjustified interpretation. Clin Diabetes 2006 24(2):63-65.
- Li, S., et al. 2004. PPAR-alpha ligand ameliorates acute renal failure by reducing cisplatin-induced increased expression of renal endonuclease G. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 287:F990-F998.
- Sivarajah, A., et al. 2003. Agonists of peroxisome proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury. Am. J. Nephrol. 23:267-276.
- Michalik L, Wahli W. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair. 2006 The Journal of Clinical Investigation 116(3):598-606.
- Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, Hase T, Mitsuhashi M, Tsuchida K, Wada S, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T: Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. Int J Cancer 2003, 104:597-602.
- Segawa Y, Yoshimura R, Hase T, Nakatani T, Wada S, Kawahito Y, Kishimoto T, Sano H: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in human prostate cancer. Prostate 2002, 51:108-116.
- DuBois RN, Gupta R, Brockman J, Reddy BS, Krakow SL, Lazar MA: The nuclear eicosanoid receptor, PPARgamma, is aberrantly expressed in colonic cancers. Carcinogenesis 1998, 19:49-53.
- Kubota T, Koshizuka K, Williamson EA, Asou H, Said JW, Holden S, Miyoshi I, Koeffler HP: Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. Cancer Res 1998, 58:3344-3352.
- Panigrahy D, Singer S, Shen LQ, Butterfield CE, Freedman DA, Chen EJ, Moses MA, Kilroy S, Duensing S, Fletcher C, Fletcher JA, Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J, Kaipainen A: PPAR gamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. J Clin Invest 2002, 110:923-932.

32. Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM: Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med* 1998; 4:1046-1052.
33. Demetri, G. D., Fletcher, C. D., Mueller, E., Sarraf, P., Naujoks, R., Campbell, N., Spiegelman, B. M., and Singer, S. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 3951–3956, 1999.
34. H. Phillip Koeffler. Peroxisome Proliferator-activated Receptor - gamma and Cancers. *Clinical Cancer Research*. Vol. 9, 1–9, 2003.
35. Heaney A.P., Fernando M., Young W.H., Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nature Medicine*, Vol. 8, 11:1281-1286, 2002.
36. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Investigation*, Vol. 111, 9:1381-1388, 2003.
37. Schaefer K.L., Wada K., Takahashi H., Matsuhashi N., Ohnishi S., Wolfe M.M., Turner J.R., Nakajima A., Borkan S.C., Saubermann L.J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005 Mar 15;65(6):2251-9.
38. Keshamouni V.G., Arenberg D.A., Reddy R.C., Newstead M.J., Anthwal S., Standiford T.J. PPAR-gamma activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non-small cell lung cancer. *Neoplasia*. 2005 Mar;7(3):294-301.
39. Takashima T., Fujiwara Y., Hamaguchi M., Sasaki E., Tominaga K., Watanabe T., Oshitani N., Higuchi K., Arakawa T. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression and differentiation of human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2005 Apr;13(4):601-6.
40. Ceni E., Mello T., Tarocchi M., Crabb D.W., Caldini A., Invernizzi P., Surrenti C., Milani S., Galli A. Antidiabetic thiazolidinediones induce ductal differentiation but not apoptosis in pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb 28;11(8):1122-30.
41. Gruszka A., Kunert-Radek J., Pawlikowski M. Rosiglitazone, PPAR-gamma receptor ligand, decreases the viability of rat prolactin-secreting pituitary tumor cells in vitro. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Feb;26(1):51-4.
42. Huang J.W., Shiau C.W., Yang Y.T., Kulp S.K., Chen K.F., Brueggemeier R.W., Shapiro C.L., Chen C.S. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-independent ablation of cyclin D1 by thiazolidinediones and their derivatives in breast cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2005 Apr;67(4):1342-8. Epub 2005 Jan 13.
43. Ambrosi B., Dall'Asta C., Cannavo S., Libe R., et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing disease. *Eur J of Endocrinology*, Vol. 151: 173-178, 2004.
44. Hull S., Sheridan B., Atkinson A.B. Pre-operative medical therapy with rosiglitazone in two patients with newly diagnosed pituitary-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinology*, 62: 258-262, 2005.
45. Suri D., Weiss R.E. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1340-6. Epub 2004 Dec 7.
46. Cannavo S., Arosio M., Vigo T., Chiodini I., Milici C., Barbetta L., Adda G., Dall'Asta C., Epaminonda P., Ambrosi B. Effects of the administration of PPAR-gamma receptor ligand – rosiglitazone on base line and CRH-stimulated ACTH and cortisol levels in Cushing disease. Abstracts. ENEA Napoli, 2004.
47. Wagstaff A.J., Goa K.L. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 62: 1805-1837.
48. Chaffer CL, Thomas DM, Thompson EW, Williams ED. PPARgamma-independent induction of growth arrest and apoptosis in prostate and bladder carcinoma. 2006 *BMC Cancer*. Mar 6;6:53.
49. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-82.
50. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:361-78.
51. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83-9.
52. Luomo MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:153-64.
53. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1626-32.
54. Yilmaz M, Biri A, Karakoc A, Toruner F, Bingol B, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2005 Dec;28(11):1003-8.
55. Yilmaz M, Karakoc A, Toruner FB, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Sep;21(3):154-60.
56. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3835-40.
57. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
58. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1889-95.
59. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, H. kkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3023-8.
60. Mayerson AB, Hundal RS, 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. *Diabetes* 2002;51:797-802.
61. Juergen Siebler, Peter R Galle. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006 April 14; 12(14): 2161-2167.
62. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, Jarvinen A, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*. 2003 Jun;8(3):199-207.
63. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, Wand H, Law M, Samaras K, Emery S, Cooper DA. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):429-38.
64. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):786-94.
65. Jussi Sutinen, Katja Kannisto, Elena Korshennikova, Rachel M. Fisher, Ewa Ehrenborg, Tuulikki Nyman, Antti Virkama_ki, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa, Hubert Vidal, Anders Hamsten and Hannele Yki-Ja_rvinen. Effects of rosiglitazone on gene expression in subcutaneous adipose tissue in highly active anti-retroviral therapy-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E941–E949, 2004.
66. Hollenberg NK. Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. 2003 *Am J Med* 115 Suppl 8A:111S-115S.
67. Takiya L, Chwla S. Therapeutic options for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2002;8:1009-1023
68. Wellington K. Rosiglitazone/Metformin. *Drugs*. 2005 ;65(11):1581-92; discussion 1593-4.
69. Tucker ME. Safety issues mar future of dual PPAR agonists. Editorial. *Clin Endocrinol News* 1(6):1-2.