

У больных диабетом розиглитазон увеличивает риск инфаркта миокарда и смерти от сердечнососудистых причин.

(метаанализ выполненных испытаний, осуществленный S.E. Nissen и K.Wolski)

Так как причиной смерти большинства больных сахарным диабетом являются сердечнососудистые (макрососудистые) осложнения, средства, предназначенные для длительного лечения этих больных, должны быть хорошо характеризованы в отношении влияния на риск неблагоприятных сердечнососудистых событий.

Розиглитазон - представитель класса тиазолидиндионов (другое, допущенное к клиническому применению средство этого класса – пиоглитазон). Лекарства этой группы предназначены для снижения уровня глюкозы у больных диабетом 2-го типа. Тиазолидиндионы являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма (PPAR- γ). Рецепторы PPAR- γ - это ядерные факторы транскрипции, которые активируются лигандами и в свою очередь активируют экспрессию генов, влияющих на обмен глюкозы и липидов. Активирование PPAR- γ сопровождается увеличением чувствительности периферических тканей к инсулину и вследствие этого - снижением уровня глюкозы.

Несмотря на высокую стоимость, розиглитазон (Авандия, ГлаксоСмитКлайн) широко используется у больных диабетом за рубежом. Однако испытания розиглитазона, результаты которых дали основание разрешить применения препарата для лечения диабета не были достаточно крупными для выявления его влияния на сердечнососудистые события.

S.E.Nissen и K.Wolski выполнили метаанализ результатов доступных испытаний розиглитазона с целью установления его влияния на риск таких событий как инфаркт миокарда и смерть от сердечнососудистых причин. Данные этого метаанализа опубликованы (пока в электронном виде) в Медицинском Журнале Новой Англии [1]. Ниже приводится перевод резюме этой публикации.

«Розиглитазон широко используется для больных сахарным диабетом 2-го типа, но его влияние на заболеваемость сердечнососудистыми заболеваниями и смертность от них не установлено.

Методы.

Мы выполнили поиски в опубликованной литературе, на Интернет-сайте Администрации по пищевым продуктам и лекарствам, и в регистре клинических испытаний, поддерживаемом производителем этого лекарства (GlaxoSmithKline). В число критериев для включения в наш метаанализ входили продолжительность испытания более 24 недель, использование рандомизированной контрольной группы не получавшей розиглитазон, и наличие данных по таким исходам, как инфаркт миокарда и смерть от сердечнососудистых причин. Из 116 потенциально подходивших исследований 42 соответствовали критериям включения. Мы свели в таблицу все случаи возникновения инфаркта миокарда и смерти от сердечнососудистых причин.

Результаты.

Данные объединялись с помощью модели фиксированных эффектов. В 42 испытаниях средний возраст пациентов был приблизительно 56 лет и средний уровень гликированного гемоглобина был приблизительно 8.2%. В группе розиглитазона по сравнению с контрольной группой отношение шансов для инфаркта миокарда было 1.43 (95% доверительный интервал 1.03 до 1.98; $p = 0.03$), а отношение шансов для смерти от сердечнососудистых причин было 1.64 (95% доверительный интервал 0.98 to 2.74; $p = 0.06$).

Заключение.

Розиглитазон ассоциировался с достоверным увеличением риска инфаркта миокарда, и с увеличением риска смерти от сердечнососудистых причин, имевшим пограничную значимость. Наше исследование было ограничено отсутствием доступа к оригинальным исходным данным, которые позволили бы осуществить анализ времени наступления событий. Несмотря на эти ограничения пациенты и те, кто предоставляет медицинскую помощь, должны принимать во внимание потенциал (возможность) серьезных нежелательных (побочных) сердечнососудистых эффектов лечения диабета типа 2 розиглитазоном».

Некоторые другие сведения из публикации [1].

Таблица 1.

**Частоты инфарктов миокарда
и случаев смерти от сердечнососудистых причин
в сравнительных испытаниях розиглитазона**

Испытание	Группа розиглитазона	Контрольная группа	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
	Число событий/ общее число больных (%)			
Инфаркт миокарда				
Все мелкие испытания	44/10,280 (0.43)	22/6105 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.44)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Все			1.43 (1.03–1.98)	0.03
Смерть от сердечно- сосудистых причин				
Все мелкие испытания	25/6,557 (0.38)	7/3700 (0.19)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,365 (0.51)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2854 (0.18)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Все			1.64 (0.98–2.74)	0.06

Сходство отношений шансов при сравнении с другими лекарствами и плацебо (табл.2) указывает на то, что повышенный риск, ассоциируемый с розиглитазоном не был обусловлен наличием защитного действия у лекарств сравнения.

Метаанализ включал группу относительно краткосрочных испытаний (24-53 недели). Отношение шансов для этой группы испытаний было сходным с полученным в метаанализе в целом. Таким образом, у предрасположенных больных даже относительно кратковременная терапия розиг-

литазоном способна провоцировать инфаркт миокарда.

Таблица 2.

Риск инфаркта миокарда и смерти от сердечнососудистых причин у больных, получавших розиглитазон, по отношению к некоторым лекарствам сравнения

Лекарство сравнения	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Инфаркт миокарда		
Метформин	1.14 (0.70–1.86)	0.59
Сульфонилмочевина	1.24 (0.78–1.98)	0.36
Инсулин	2.78 (0.58–13.3)	0.20
Плацебо	1.80 (0.95–3.39)	0.07
Все лекарства сравнения	1.43 (1.03–1.98)	0.03
Смерть от сердечнососудистых причин		
Метформин	1.13 (0.34–3.71)	0.84
Сульфонилмочевина	1.42 (0.60–3.33)	0.43
Инсулин	5.37 (0.51–56.52)	0.16
Плацебо	1.22 (0.64–2.34)	0.55
Все лекарства сравнения	1.64 (0.98–2.74)	0.06

Механизм явного увеличения инфарктов миокарда и сердечнососудистой смерти остается неясным. Возможным фактором может быть неблагоприятное действие на липиды крови. Согласно одобренной FDA инструкции по применению розиглитазона отмечено, что в группе принимавших препарат в течение 26 недель наблюдалось повышение холестерина липопротеинов низкой плотности на 18.6% по отношению к группе принимавших плацебо [2]. К другим возможным свойствам розиглитазона, потенциально способствующим неблагоприятным сердечнососудистым исходам, относятся повышение у предрасположенных больных риска сердечной недостаточности (присуще и другим тиазолидиндионам) и анемии [2, 3].

Агонисты PPAR производят комплексные биологические эффекты, обусловленные активированием или подавлением десятков генов. Биологическое действие белков-мишеней большинства генов, на которые оказывают влияние агонисты PPAR остается неизвестным. При создании и исследовании других агентов этого класса наблюдались различные, кажу-

щиеся несвязанными, токсические эффекты, включая рак, рабдомиолиз и нефротоксичность [4]. Тиазолидиндион троглитазон был изъят из клинической практики в связи со случаями тяжелого поражения печени. Поэтому нельзя исключить, что при применении агонистов PPAR у больных возможны многие неожиданные токсические эффекты.

Заявление Американских Коллегии Кардиологов (АКК), Ассоциации Диабета (ААД) и Ассоциации Сердца (ААС)

АКК, ААД и ААС опубликовали краткое заявление в связи со статьей «Влияние розиглитазона на риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» [5]. Основные его положения следующие. «... исследование заслуживает серьезного обдумывания. Общий уровень риска, ассоциируемого с розиглитазоном, представляется небольшим, но, тем не менее, к нему следует относиться внимательно. Больные, использующие это лекарство, должны обсудить наиболее правильный способ поведения с тем, «кто предоставляет им медицинскую помощь». **Больные не должны прекращать прием никакого из прописанных медикаментов без обсуждения этого с лицом, «предоставляющим медицинскую помощь».**

Предостережение о безопасности (safety alert) препарата Авандия Управления по пищевым продуктам и лекарствам США.

Управление (администрация) по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA), среагировав на метаанализ S.Nissen и соавт., выпустило предостережение о безопасности (safety alert) препарата Авандия [6]. Ниже приводятся основные положения этого предостережения.

Управление (администрация) по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA) осведомлено о потенциальных проблемах с безопасностью препарата Авандия (роzigлитазон), лекарства, одобренного для лечения диабета типа 2.

Данные о безопасности из контролируемых клинических испытаний показали, что у больных, принимающих Авандию, имеется потенциально значимое увеличение риска сердечных атак [острых коронарных синдромов, инфарктов миокарда] и случаев имеющей отношение к сердцу (heart related) смерти. Однако другие опубликованные и неопубликованные дан-

ные из длительных испытаний Авандии, включая предварительный анализ данных испытания RECORD (крупное, проводимое в настоящее время открытое испытание) и неопубликованный повторный анализ данных DREAM (проведенное ранее плацебо контролируемое, рандомизированное испытание), дали противоречащие свидетельства о риске среди больных, леченных Авандией.

Больные, принимающие Авандию, особенно те, кто имеет заболевание сердца или у кого высок риск сердечной атаки [инфаркта миокарда], должны обсудить эту новую информацию со своим врачом, рассматривая возможные варианты лечения их диабета 2-го типа.

Анализ всех имеющихся данных продолжатся. FDA не подтвердило клиническое значение сообщения о повышенном риске в контексте других исследований. Ожидающие ответа вопросы включают вопрос о том, связано ли применение другого одобренного средства из того же класса лекарств, пиоглитазона с меньшим, таким же, или большим риском. Кроме того, существует риск, обусловленный переходом больных диабетом с одного лечения на другое даже в отсутствии специфической опасности, ассоциируемой с определенным лечением. По этим причинам FDA в настоящее время не предписывает спонсору лекарства ГлаксоСмитКлайн предпринять какое либо специфическое действие [6].

FDA предоставляет эту информацию лицам, назначающим (прописывающим) лекарства, чтобы они (а также их пациенты) могли принять индивидуализированные решения о лечении.

Отмечено также, что в 2006 году в инструкцию к Авандии добавлено предупреждение о возможном увеличении сердечных атак и связанной с сердцем боли в груди у отдельных людей, использующих Авандию. Это новое предупреждение было основано на результатах контролируемого клинического испытания у больных с застойной сердечной недостаточностью.

В заключение сообщается, что недавно производитель Авандии представил FDA обобщенный анализ (метаанализ) 42 рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых у больных диабетом типа 2 Авандия сравнивалась или с плацебо, или с другими антидиабетическими средствами. Обобщенный анализ дал основание предположить, что риск сердечных атак и других, связанных с сердцем неблагоприятных явлений, у больных, получавших кратковременное лечение Авандией, на 30-40% больше, чем у больных, леченных плацебо или получавших другую антидиабетическую терапию. В случае подтверждения эти данные вы-

зовут существенную обеспокоенность, так как у больных диабетом риск заболеваний сердца и так уже повышен [6].

Литература.

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death. N Engl J Med 2007; 356. <http://www.nejm.org>, accessed May 21, 2007.
2. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets: prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2007 (package insert). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s023lbl.pdf>, accessed May 21, 2007
3. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association: October 7, 2003. Circulation 2003; 108: 2941-2948.
4. El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: pre-clinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. Accessed (by authors of the publication [1]) May 15, 2007, at http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt).
5. Statement from the American College of Cardiology, American Diabetes Association and American Heart Association Related to NEJM article, 'Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes'. <http://diabetes.org/diabetesnewsarticle.jsp?storyId=15115339&filename=20070521/comtex20070521pr00004113diabetesavandiariskEDIT.xml>
6. FDA Issues Safety Alert on Avandia. FDA News. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>