

使用Pioglitazone治療缺血性中風或短暫性腦缺血發作後的病患

李孟珊 吳奕璋

一、前言

目前發生缺血性中風或短暫性腦缺血發作後的病患，儘管已接受現行的次級性藥物預防，仍然會增加後續的心血疾病發生風險^{[1][2]}。而在Tatjana Rundek 等人的世代性研究發現，具有胰島素抗性 (insulin resistance; IR) 且未罹患糖尿病的病人，

可能會顯著增加發生腦血管疾病風險^[3]，因此，W.N. Kernan等人提出”如果利用胰島素增敏劑來改善病患的胰島素抗性，是否能降低腦血管疾病的發生”的理論並進行研究^[4]。

二、研究方法

1. 收納族群

該研究從2005年開始，由不同國家的醫療機構合作，總共收納3876位病患，進行為期約4.8年的隨機份派雙盲試驗，收納條件包括：40歲以上（平均年齡63.5歲，男性人數約佔六成），最近6個月曾經發生過短暫性腦缺血發作或缺血性中風且未被診斷罹患糖尿病的受試者，再利用homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 來篩檢出具有胰島素抗性的族群（HOMA-IR >3，收納族群平均分數約4.6）來進行研究。

排除條件包括：分派前已被診斷為糖尿病患，依據紐約心臟協會（New York Heart Association; NYHA）分級為3~4級的心衰竭，或分級2的心臟衰竭並伴隨逐漸衰退心臟射出率，急性肝臟功能損傷（ALT上升至2.5倍的正常值以上），貧血（血色素少於8.5 g/dl），過去14天曾接受

心臟導管治療，或目前正在服用避孕藥物，相關受試者資料如表一^[4]。

2. 介入與對照

受試者都接受標準次級預防的藥物與治療，以1:1的比例，將病患分成兩組，一組額外接受安慰劑，另一組則額外接受Pioglitazone作為預防，Pioglitazone初始劑量為每天15毫克，在受試者能接受狀況下，逐次提高劑量至每天45毫克（第四週開始每天30毫克，第八至十二週則增量至每天45毫克）^[4]。

3. 研究結果

以致命性或非致命性的缺血性中風與心肌梗塞為主要結果，其他結果則包括中風，死亡，心血管事件，例如：糖尿病的發生，心肌梗塞，因心衰竭惡化則入院等。受試者每四個月定期回診追蹤^[4]。

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Pioglitazone (N = 1939)	Placebo (N = 1937)
Demographic feature		
Age — yr	63.5±10.6	63.5±10.7
Male sex — no. (%)	1293 (66.7)	1245 (64.3)
Black race — no./total no. (%)†	218/1906 (11.4)	225/1904 (11.8)
Hispanic ethnic group — no./total no. (%)†	75/1927 (3.9)	72/1929 (3.7)
Clinical history		
Stroke — no./total no. (%)		
At entry	1693/1928 (87.8)	1682/1930 (87.2)
Previous	246/1938 (12.7)	242/1935 (12.5)
Hypertension — no./total no. (%)	1380/1938 (71.2)	1390/1936 (71.8)
Coronary artery disease — no./total no. (%)	241/1938 (12.4)	221/1936 (11.4)
Atrial fibrillation — no./total no. (%)	134/1914 (7.0)	130/1912 (6.8)
Physical and cognitive examination‡		
Body-mass index	29.9±5.6	30.0±5.3
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	133.2±17.7	133.0±17.3
Diastolic	79.4±10.7	79.0±10.5
Score on Modified Mini-Mental State Examination — median (IQR)	96 (92–99)	97 (92–99)
Score on NIH Stroke Scale — median (IQR)	0 (0–2)	0 (0–1)
Score on Modified Rankin Scale — median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–1)
Laboratory data		
Fasting glucose — mg/dl	98.3±10.0	98.2±9.9
Median fasting insulin (IQR) — μU per milliliter	19 (16–26)	19 (16–25)
HOMA-IR index — median (IQR)	4.7 (3.8–6.2)	4.6 (3.7–6.2)
Glycated hemoglobin — %	5.8±0.4	5.8±0.4
Fasting cholesterol — mg/dl		
LDL	87.6±31.5	87.9±31.5
HDL	47.0±12.8	47.1±12.6
Fasting triglycerides — mg/dl	142.5±73.8	139.4±71.8
Concomitant medication		
Statin — no./total no. (%)	1594/1932 (82.5)	1592/1932 (82.4)
Antiplatelet — no./total no. (%)	1781/1936 (92.0)	1786/1934 (92.3)
Oral anticoagulant — no./total no. (%)	232/1932 (12.0)	209/1932 (10.8)
ACE inhibitor or angiotensin-receptor blocker — no./total no. (%)	1090/1932 (56.4)	1054/1932 (54.6)
Diuretic — no./total no. (%)	581/1932 (30.1)	534/1932 (27.6)
Beta-blocker — no./total no. (%)	615/1932 (31.8)	613/1932 (31.7)
Interval after index event		
No. of days to HOMA-IR testing — median (IQR)	56 (30–98)	56 (31–97)
No. of days to randomization — median (IQR)	81 (51–121)	79 (52–121)

表一、受試者相關資料^[4]

三、研究結果

平均約4.8年的治療與資料收集，在主要結果方面：1939人接受Pioglitazone的治療，共175人(9%)發生致命性或非致命性的缺血性中風與心肌梗塞，而接受安慰劑治療的1937人當中，則有228人(11.8%)發生事件，因接受Pioglitazone而降低缺血性中風與心肌梗塞的風險約24% (hazard ratio [HR] 0.76; 95% 信賴區間[CI], 0.62 ~0.93; P=0.007)。

在其他結果方面：不管在心血管事件或是中風事件，單一分析兩組沒有顯著差異，不論任何原因的死亡，兩組也沒有顯著差異；但在糖尿病的發生率方面，接受安慰劑治療的受試者中，有149人，而額外接受Pioglitazone作為預防的受試者中，僅73人演變成糖尿病，明顯延緩糖尿病的發生率 (HR : 0.48; 95% CI, 0.33 to 0.69; P<0.001) (表二)。

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Pioglitazone (N=1939)	Placebo (N=1937)	Hazard Ratio (95% CI)*	Adjusted P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary outcome				
Stroke or myocardial infarction‡	175 (9.0)	228 (11.8)	0.76 (0.62–0.93)	0.007
Stroke	123 (6.3)	150 (7.7)		
Fatal	9 (0.5)	13 (0.7)		
Nonfatal	114 (5.9)	137 (7.1)		
Myocardial infarction	52 (2.7)	78 (4.0)		
Fatal	7 (0.4)	14 (0.7)		
Nonfatal	45 (2.3)	64 (3.3)		
Secondary outcome§				
Stroke	127 (6.5)	154 (8.0)	0.82 (0.61–1.10)	0.19
Acute coronary syndrome: myocardial infarction or unstable angina	96 (5.0)	128 (6.6)	0.75 (0.52–1.07)	0.11
Stroke, myocardial infarction, or serious heart failure¶	206 (10.6)	249 (12.9)	0.82 (0.65–1.05)	0.11
Diabetes mellitus	73 (3.8)	149 (7.7)	0.48 (0.33–0.69)	<0.001
Death from any cause	136 (7.0)	146 (7.5)	0.93 (0.73–1.17)	0.52

表二、主要與其他結果^[4]

在不良反應方面，接受Pioglitazone的受試者，相較於接受安慰劑的族群，在體重增加超過4.5公斤方面，明顯地增加發生機率 (52.2% vs. 33.7%, $P < 0.001$)，同時也增加水腫方面發生率 (35.6% vs. 24.9%, $P < 0.001$)，另外，研究人員也觀察到接受

Pioglitazone的族群，發生因骨折而需要住院或手術的事件，也因此提高(5.1% vs. 3.2%, $P = 0.003$)，其他不良反應，如心衰竭或因心衰竭而住院的發生率、膀胱癌等，兩組皆沒有差異(表三)^[4]。

四、討論

在2009年BARI 2D Study Group利用Rosiglitazone治療第二型糖尿病患，相較於傳統sulfonylurea類的治療，在為期5年的追蹤治療下，並沒有顯著降低中風，心肌梗塞與死亡率^[5]。然而，在2013年Saremi A等人發表給予非糖尿病患Pioglitazone作為預防藥物，發現能延緩動脈粥樣硬化惡化^[6]。推估可能的機轉，Pioglitazone相較其他thiazolidinedione

drugs (TZDs)，除了藉由刺激peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) 可以降低胰島素抗性控制血糖，減少血管內皮細胞的發炎因子並降低血壓，還同時刺激PPAR- α 進而提高HDL與降低LDL^[6]，然而，這些代理終點(Surrogate Endpoints)可能暗示Pioglitazone在預防心血管疾病有潛在好處。

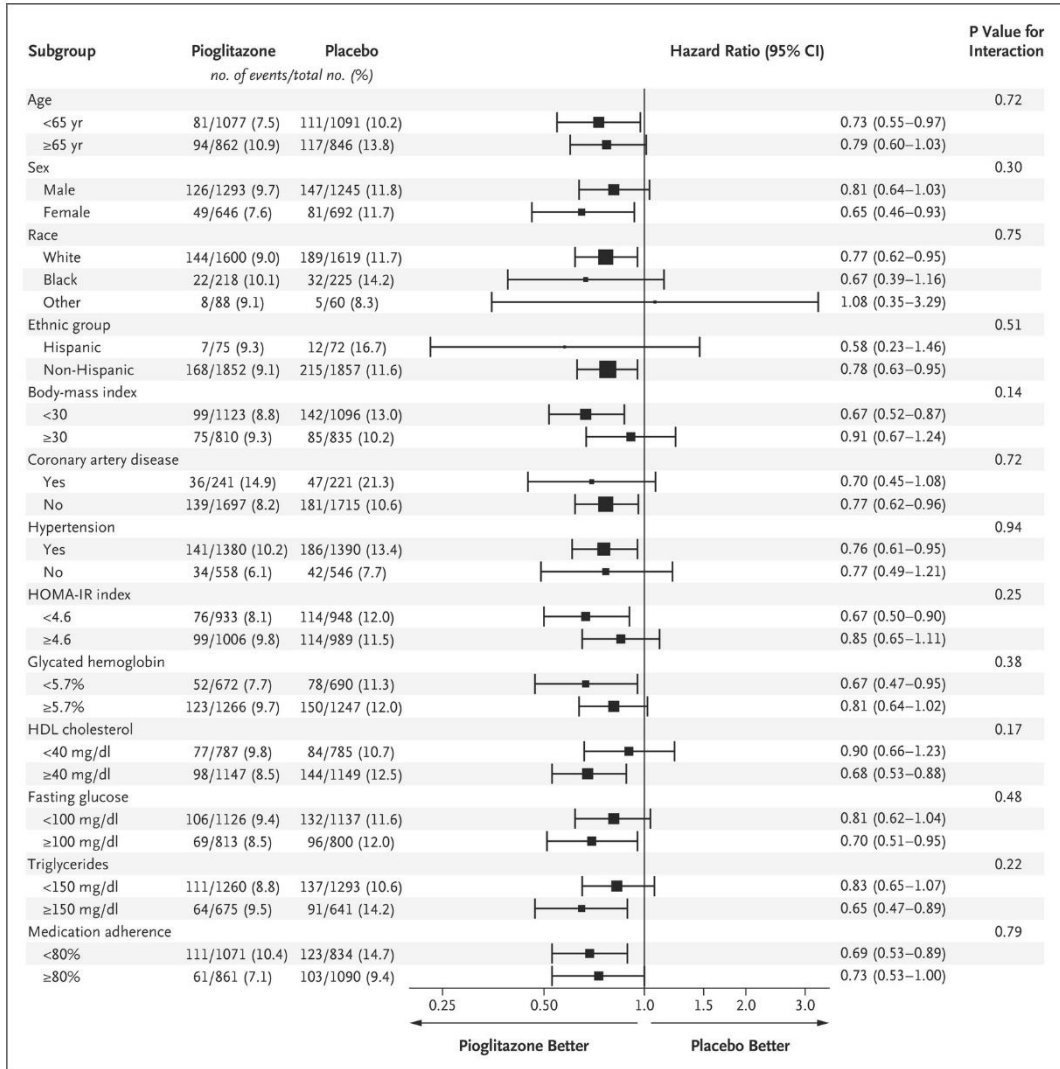
Table 3. Adverse Events, According to Severity.*

Event	Pioglitazone (N=1939)	Placebo (N=1937)	P Value
	no. of patients (%)		
Serious adverse event			
Hospitalization	908 (46.8)	946 (48.8)	0.21
Death	136 (7.0)	146 (7.5)	0.53
Incident cancer			
Any	133 (6.9)	150 (7.7)	0.29
Prostate	28 (1.4)	25 (1.3)	0.68
Breast	10 (0.5)	16 (0.8)	0.24
Lung	13 (0.7)	11 (0.6)	0.68
Bladder	12 (0.6)	8 (0.4)	0.37
Other	75 (3.9)	93 (4.8)	0.15
Bone fracture†	99 (5.1)	62 (3.2)	0.003
Heart failure‡	51 (2.6)	42 (2.2)	0.35
Other§	2 (0.1)	1 (0.1)	0.50
Other adverse event			
Bone fracture¶	133 (6.9)	94 (4.9)	0.008
Heart failure¶	29 (1.5)	32 (1.7)	0.70
Weight gain			
>4.5 kg	1013 (52.2)	653 (33.7)	<0.001
>13.6 kg	221 (11.4)	88 (4.5)	<0.001
Edema	691 (35.6)	483 (24.9)	<0.001
Shortness of breath	342 (17.6)	292 (15.1)	0.03
Alanine aminotransferase >ULN	26 (1.3)	59 (3.0)	<0.001
Macular edema	3 (0.2)	2 (0.1)	0.66

表三、不良反應^[4]

W.N. Kernan 等人在2016年發表的研究證實在非糖尿病且具有高風險心血管疾病的患者，額外給予Pioglitazone確實能降低中風與心肌梗塞的發生率，再次組分析中，不難發現病患本身危險因子越低，預防效果越好，包括年齡小於65歲，BMI小於30，胰島素抗性較輕微，較好三高控制等(表四)，皆有較好的預防效果^[4]。

Pioglitazone未來可能可以作為心血管疾病的次級預防的新選擇，然而增加體重、提高骨折的風險與水腫，在特定族群如肥胖、心衰竭的病人，使用上可能需要利弊上的考量；另外，之前研究提到可能提高膀胱癌的風險，雖然在本次研究未看到顯著增加，但未來仍需要持續關注後續研究與不良反應報告。



表四、次組分析^[4]

五、參考資料

1. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458
2. 林慧娟：暫時性腦缺血發作的預後—以醫院登錄為基礎的世代研究之二：預後因子分析及與腦中風病人特性之比較，國民健康局93年度科技研究發展計畫研究報告 (DOH93-HP-1112)
3. Tatjana R, Hannah Gardener, Qiang Xu, et al: Insulin Resistance and Risk of Ischemic Stroke Among Nondiabetic Individuals From the Northern Manhattan Study. *Arch Neurol.* 2010;67(10):1195-1200.
4. W.N. Kernan, C.M. Viscoli, K.L. Furie, et al: Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016 Apr 7;374(14):1321-31
5. BARI 2D Study Group, et al: The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
6. Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:393-9.