

# Пиоглитазон в клинической практике – оценка эффективности и безопасности

О. С. Огарева\*

А. В. Зилов\*\*, кандидат медицинских наук, доцент

\*БУЗ Орловской области «Поликлиника № 5», Орел

\*\*УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ядерные рецепторы, тиазолидиндионы, пиоглитазон, сульфонилмочевина, гликлазид, гликированный гемоглобин, липидный спектр, адипонектин, эффективность, безопасность.

Одной из ведущих причин развития сахарного диабета (СД) 2-го типа является инсулинорезистентность, т. е. сниженная чувствительность периферических тканей к физиологическому действию инсулина. Тиазолидиндионы (ТЗД), представляющие собой синтетические агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами гамма (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma, PPARs-gamma) (PPAR-гамма), подобно бигуанидам, повышают чувствительность клеток организма человека к инсулину. PPAR как представители семейства ядерных рецепторов регулируют транскрипцию генов через активацию гистонацетилазы. Активирование PPAR лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами (The retinoid X-receptors, RXRs). Образовавшийся димер PPAR-RXR связывается со специфическими последовательностями ДНК, называемыми пероксисомальными пролифераторотверженными элементами, которые стимулируют транскрипцию генов-мишеней [1]. Описано три подтипа PPAR: альфа, бета (или дельта), гамма-1, 2, 3. Последние полтора десятилетия активно изучаются PPAR-гамма, максимальная концентрация которых наблюдается в клетках жировой (около 90%) и мышечной ткани (10%) [2]. Действие ТЗД обусловлено непосредственным связыванием и активацией PPAR-гамма, что приводит к транскрипции генов белков, ответственных за синтез липопротеидов, дифференцировку и обмен адипоцитов. Активация PPAR-гамма также модулирует транскрипцию ряда генов, связанных с передачей эффектов инсулина на клетки и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизма липидов. Помимо снижения уровня гликемии, улучшения чувствительности к инсулину действие ТЗД (пиоглитазон) благоприятно влияет на липидный профиль, снижение таких параметров, как выраженность микроальбуминурии, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, С-реактивный белок (СРБ), продукцию свободных жирных кислот, пролиферацию/миграцию макрофагов в стенку сосуда, а также повышение уровня адипонектина [3, 4].

Группа ТЗД изначально включала в себя три препарата: троглитазон, пиоглитазон, росиглитазон (рис. 1).

Троглитазон был отозван в 2000 году ввиду высокой гепатотоксичности (что обусловлено наличием альфа-токоферола в его боковой цепи). Применение росиглитазона на сегодняшний день существенно ограничено. Метаанализ 42 исследований показал увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертности при применении росиглитазона. В трех крупных исследованиях — DREAM, ADOPT, RECORD — показано увеличение риска развития сердечной недостаточности при применении росиглитазона в сравнении с метформином, глибенкламидом и плацебо [5, 6]. Данные обстоятельства заставляют с большой осторожностью относиться ко всей группе тиазолидиндионов, несмотря на столь важные аспекты для профилактики нарушения толерантности к глюкозе и лечения СД 2-го типа [7, 8]. Однако споры, которые на протяжении 10 лет велись относительно судьбы росиглитазона, накладывают тень и на пиоглитазон. При этом на территории РФ не было проведено больших исследований по анализу безопасности данного препарата.

Указанные положения определили актуальность проблематики и послужили поводом для получения собственного клинического опыта по оценке эффективности и безопасности терапии пиоглитазоном больных СД 2-го типа.

**Цель проведенного исследования** — сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии гликлазидом (как представителя класса сульфонилмочевин) с метформином и пиоглитазоном с метформином.

**Материалы и методы исследования.** В рандомизированное открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование было включено 52 пациента (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 50 до 78 лет с диагнозом СД 2-го типа средней тяжести в фазе декомпенсации. Стаж заболевания составил  $2,8 \pm 0,6$  года.

Все наблюдаемые пациенты проходили обследование и получали лечение в БУЗ Орловской области «Поликлиника № 5». В исследование были включены пациенты с СД 2-го типа, принимающие в качестве сахароснижающей терапии только метформин от 1,5 до 3 г более 3 месяцев, в возрасте от 18 до 80 лет, с индексом массы тела (ИМТ) до  $35 \text{ кг/м}^2$  и уровнем гликированного гемоглобина от 7,1 до 11,5%.

В исследование не были включены пациенты с III–IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассо-

Общая клиническая характеристика пациентов	Группа № 1 (гликлазид + метформин)	Группа № 2 (пиоглитазон + метформин)
Количество пациентов	23	29
Пол (муж. (%)/жен. (%))	43%/57%	59%/41%
Возраст, годы	66,26 ± 11,3	58,34 ± 8,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,03 ± 2,98	31,15 ± 3,21
Стаж сахарного диабета, годы	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,8
Холестерин, ммоль/л	4,28 ± 0,99	4,03 ± 1,11
HbA <sub>1c</sub> , %	8 ± 0,68	8,16 ± 0,72
Гликемия, ммоль/л	8,46 ± 1,05	8,36 ± 1,03
АД, мм рт. ст.		
Систолическое	131,52 ± 13,18	136,55 ± 19,04
Диастолическое	78,48 ± 5,92	83,1 ± 9,95
Принимаемые классы препаратов (%)		
Гипотензивные препараты	83%	76%
Аспирин	83%	76%
Статины	83%	72%

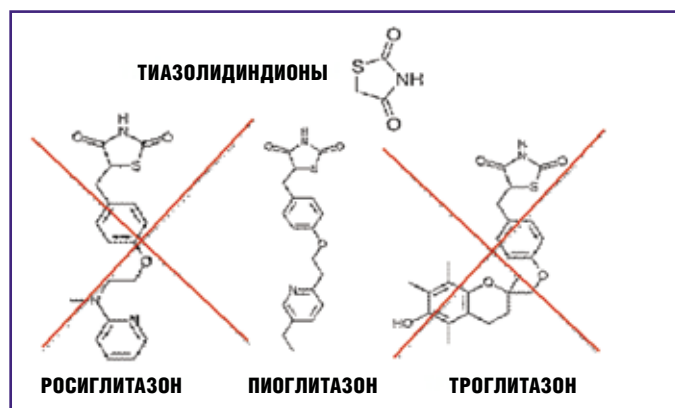


Рис. 1. Тиазолидиндионы

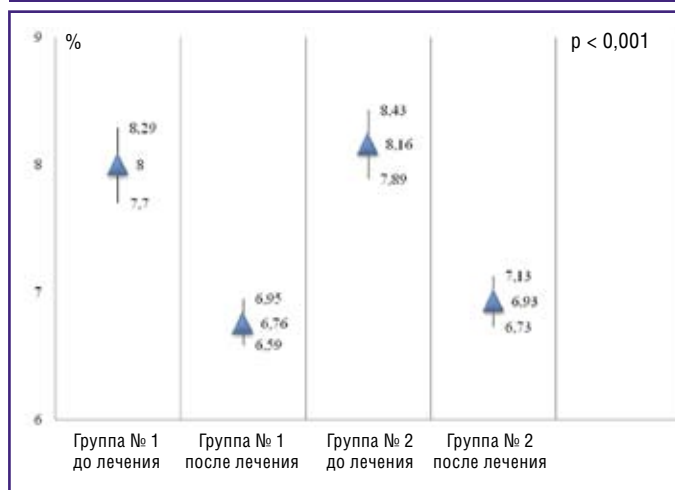


Рис. 2. Динамика гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2-го типа до и после лечения

бина (HbA<sub>1c</sub>) — 8,0 ± 0,68%, артериальное давление (АД) — 131,52 ± 13,18/78,48 ± 5,92 мм рт. ст. Данной группе больных в дополнение к основному лечению метформином был добавлен гликлазид (Глидиаб МВ) в дозировке 30 мг, с возможностью дальнейшей титрации дозы препарата по необходимости.

Группу № 2 составили 29 человек (59% мужчин и 41% женщин). Средний ИМТ в группе составил 31,15 ± 3,21 кг/м<sup>2</sup>, уровень HbA<sub>1c</sub> — 8,16 ± 0,72%, АД — 136,55 ± 19,04/83,1 ± 9,95 мм рт. ст. Данной группе пациентов в дополнение к метформину был добавлен пиоглитазон (Диаглитазон) в дозировках от 15 до 45 мг по необходимости.

С целью оценки эффективности проводимой терапии каждый пациент осуществил 7 визитов на протяжении 52 недель наблюдения. На каждом визите у всех больных проводилось изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное обследование. Ежеквартально оценивался контроль гликемии по плазме венозной крови и дневнику самоконтроля, уровня HbA<sub>1c</sub>, производился контроль липидного спектра, анализ «маркеров» резистентности к инсулину (СРБ, фибриноген, иммунореактивный инсулин). В начале и конце исследования осуществлялся контроль ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий.

С целью оценки безопасности проводимой терапии осуществлялся контроль гипогликемий, оценивались показатели уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)), креатинина, щелочной фосфатазы, проводилась эхокардиография.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам.

На момент включения в исследование большинство пациентов обеих групп получали комплексное медикаментозное лечение, включающее метформин (как единственный сахароснижающий препарат) и препараты для лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: антигипертензивные препараты, Аспирин, дислипидемические средства (статины) (табл.).

**Результаты.** В обеих группах отмечено существенное улучшение показателей углеводного обмена, что отражено и в динамике гликированного гемоглобина: группа № 1 — с 8,0 ± 0,68% до 6,77 ± 0,42% (p < 0,001), группа № 2 с 8,16 ± 0,72% до 6,93 ± 0,53% (p < 0,001) (рис. 2); и в показателях тощачковой глюкозы плазмы (венозной крови): группа

циации сердца (New York Heart Association, NYHA), с ИМ и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в остром и подостром периодах, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, повышением уровня трансаминаз в 3 и более раз, отеками любой этиологии.

В группу № 1 были рандомизированы 23 человека (43% мужчин и 57% женщин). Средний ИМТ в группе составил 30,03 ± 2,98 кг/м<sup>2</sup>, уровень гликированного гемогло-

№ 1 — с  $8,45 \pm 1,05$  ммоль/л до  $5,54 \pm 0,85$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с  $8,36 \pm 1,03$  ммоль/л до  $5,38 \pm 1,32$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения).

Подробные рекомендации по изменению образа жизни (исключение легко усваиваемых углеводов, ограничение суточного употребления жира, частое дробное питание, аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности в течение трех не последовательных дней в неделю) были даны на первом визите пациентам обеих групп, далее на каждом визите со всеми пациентами велась беседа о принципах рационального питания. Несмотря на ожидаемое более выраженное повышение массы тела у пациентов на фоне приема ТЗД по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами, динамика ИМТ в обеих группах была незначительна: группа № 1 — с  $30,03 \pm 2,98$  кг/м<sup>2</sup> до  $29,9 \pm 3,11$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения); группа № 2 — с  $31,15 \pm 3,21$  кг/м<sup>2</sup> до  $31,13 \pm 2,86$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). Данные показатели, вероятнее всего, связаны с целенаправленной мотивацией и приверженностью пациентов к лечению.

Принимая во внимание, что основной причиной развития СД 2-го типа является инсулинорезистентность, в ходе исследования проводился анализ иммунореактивного инсулина (ИРИ) и расчет индекса НОМА-IR по формуле (глюкоза натощак, ммоль/л)/22,5. Параметры ИРИ в группе № 1 составили —  $7,14 \pm 8,87$  мкМЕ/мл (исходно) и  $6,95 \pm 7,84$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ) (после лечения); в группе № 2 —  $7,68 \pm 7,35$  мкМЕ/мл (исходно) и  $5,43 \pm 4,44$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ) (после лечения). Показатели индекса НОМА в группе № 1:  $2,74 \pm 3,63$  (исходно) и  $2,15 \pm 2,78$  ( $p < 0,001$ ) (после лечения); в группе № 2 —  $2,53 \pm 2,37$  (исходно) и  $1,44 \pm 1,12$  ( $p < 0,001$ ) (после лечения). Данные расчеты свидетельствуют о более выраженном снижении риска развития инсулинорезистентности в группе, в качестве основного лечения получавшей ТЗД.

С целью оценки влияния препаратов на состояние сосудистой стенки всем пациентам ежеквартально проводился контроль «маркеров» воспаления. Динамика СРБ и фибриногена за 52 недели наблюдения оказалась незначительной в обеих группах: СРБ: группа № 1 — с  $6,42 \pm 3,66$  до  $5,45 \pm 2,59$  (мг/л) ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с  $6,04 \pm 2,45$  до  $6,52 \pm 3,9$  (мг/л) ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). Фибриноген — группа № 1 — с  $2,76 \pm 0,56$  до  $2,99 \pm 0,74$  (г/л) ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с  $2,73 \pm 0,73$  до  $2,86 \pm 0,92$  (г/л) ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). На основании чего можно сделать вывод, что используемые препараты не способны усугублять воспалительный процесс.

Ряд исследований выявляли [9], что на фоне лечения различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) может наблюдаться положительная динамика по толщине комплекса интима/медиа (КИМ), степени плотности атеросклеротических бляшек (АСБ). В начале и в конце исследования нами проводилась УЗДГ сонной артерии. За год терапии динамика толщины КИМ составила: группа № 1 — с  $1,03 \pm 0,17$  до  $1,02 \pm 0,14$  (мм) ( $p < 0,001$ ), группа № 2 — с  $1,03 \pm 0,18$  до  $0,99 \pm 0,16$  (мм) ( $p < 0,001$ ). У 23,7% больных в группе № 1 до начала наблюдения в типичном месте (плечевоголовная ствол, общая сонная артерия) были зарегистрированы АСБ,

## Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

Решение для каждого врача



- Широкий спектр дозировок - оптимальные возможности для выбора терапии
- Большой опыт клинического применения
- Качество производства

**ВЕДУЩИЙ  
РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ  
САХАРОСНИЖАЮЩИХ  
ПРЕПАРАТОВ**

**акрихин**

142450 г. Старая Купавна, Московская обл.,  
Ногинский р-н, ул. Кирова, 29  
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

[www.akrihin.ru](http://www.akrihin.ru)

стенозирующие просвет сосуда от 20% до 50%. Через 1 год лечения АСБ были зарегистрированы у 24% больных. В группе № 2 АСБ бляшки до лечения были зарегистрированы у 17,59%, через 52 недели наблюдения у 17,07%.

Учитывая, что на момент включения большинство пациентов получало гиполипидемические препараты (статины), динамика липидного обмена в обеих группах не имела существенной разницы. Группа № 1: холестерин —  $4,28 \pm 0,99$  ммоль/л и  $4,39 \pm 1,16$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 —  $4,03 \pm 1,11$  ммоль/л и  $4,53 \pm 1,06$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). Триглицериды — группа № 1 —  $1,11 \pm 0,32$  ммоль/л и  $1,38 \pm 1,10$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 —  $1,03 \pm 0,24$  ммоль/л и  $1,47 \pm 0,83$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): группа № 1 —  $3,01 \pm 0,74$  ммоль/л и  $2,9 \pm 0,57$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 —  $2,91 \pm 0,5$  ммоль/л и  $2,8 \pm 0,52$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): группа № 1 —  $4,83 \pm 1,68$  ммоль/л и  $3,25 \pm 1,45$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения), группа № 2 —  $4,48 \pm 1,43$  ммоль/л и  $3,36 \pm 0,92$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (соответственно до и после лечения).

В обеих группах за весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии (гликемия ниже 3,9 ммоль/л).

Внутрисердечную гемодинамику и состояние диастолической функции левого желудочка оценивали по данным эхокардиографии. Принимая во внимание тенденцию к задержке жидкости с развитием отека и сердечной недостаточности на фоне терапии росиглитазоном, что служило основной причиной для ограничения использования данного препарата, проводился контроль за состоянием перикарда. В ходе исследования жидкости в полости перикарда зарегистрировано не было ни в группе, получавшей гликлазид, ни в группе, получавшей пиоглитазон, что свидетельствует о безопасности приема ТЗД в плане развития сердечно-сосудистых катастроф.

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Комбинированная терапия различными группами ПССП (сульфонилмочевина, ТЗД) является эффективной.
2. Терапия пиоглитазоном безопасна, однако требует более длительных клинических наблюдений.
3. Улучшение гликемического контроля на фоне терапии пиоглитазоном сопровождалось отсутствием задержки жидкости, положительным влиянием на снижение маркеров атеросклеротического воспаления и улучшением (уменьшением) толщины КИМ. ■

#### Литература

1. Saltiel & Olefsky // *Diabetes*. 1996; 45: 1661–1669.
2. Corton et al., 2000.
3. Inzucchi S. E. // *JAMA*. 2002; 287: 360–372.
4. Bailey C. J., Day C. // *Int J Clin Pract*. 2004, September, 58, 9, 867–876.
5. DREM Trial Investigators // *Lancet*. 2006; 368: 1096–1105.
6. Viberti G. et al. // *Diabetes Care*. 2002; 25: 1737–1743.
7. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1104–1115.
8. R. De Fronzo et al. // *N Engl J Med*. 2011; 364: 1104–1115.
9. McGuire D. K., Inzucchi S. E. // *Circulation*. 2008; 117: 440–449.