

А.М. МКРТУМЯН
МГМСУ

Пиоглитазон занял достойное место в новом Консенсусе ADA/EASD

Сахарный диабет (СД) наряду с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией является фактором риска сосудистых осложнений, которые придают медико-социальную значимость заболеванию. Около 85-95% СД составляют больные с СД типа 2.

Медицинская и социальная значимость СД типа 2 определяется прежде всего его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращением продолжительности и ухудшением качества жизни (1, 7, 10). Медико-социальная значимость СД типа 2 особенно возросла в последнее десятилетие, как пропорция лиц, достигших показателя холестерина $\leq 5,2$ ммоль/л, а АД $\leq 130/80$ мм рт. ст., показатель HbA1c ухудшился. Естественно, что риск сердечно-сосудистой смертности в 3 раза выше относительно общей популяции (2-6, 8, 9).

Центральным звеном патогенеза СД типа 2 является инсулинорезистентность, которая приводит к прогрессирующему снижению секреторной функции бета-клеток поджелудочной железы (2, 3). При манифестации СД типа 2 секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% (5). В настоящее время известно более 40 различных состояний, при которых формируется инсулинорезистентность той или иной степени. Инсулинорезистентность сопутствует стрессам, инфекциям, уменьшению физической активно-

сти, пожилому возрасту, приему алкоголя, ожирению и многим другим состояниям (5).

Тиазолидиндионы, пиоглитазон и росиглитазон являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). Активация PPAR-гамма повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров (см. рисунок). В результате улучшается чувствительность к инсулину в печени, мышечной и жировой ткани. Активация PPAR-альфа изменяет продукцию и метаболизм липидов в печени и в других тканях.

Тиазолидиндионы пересекают плазматическую мембрану и проходят через цитоплазму к ядру, где они соединяются с комплексами PPAR/RxR. Этот активированный комплекс соединяется с рибосомными структурами. Как только инсулин соединяется с рецептором, наступает пострецепторный эффект, но, что важно, инсулин также посылает трансъядерный сигнал в ядро для активации факторов транскрипции в рибосомном матриксе транспорта глюкозы в клетку. Активный тиазолидиндион-PPAR/RxR-комплекс повышает функцию и эффективность процессов фактора транскрипции, который инициировал инсулин. Это повышение увеличивает эффекты инсулина на ядро. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в энзиматических процессах, росте клеток, регуляции актив-

ности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин.

Являясь классическим сенситайзером (повышающим чувствительность), глитазоны эффективно влияют на постпрандиальную и на тощаковую гликемию при наличии собственной достаточной секреции инсулина. Неудивительно, что тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон) нашли широкое применение в терапии СД типа 2 в качестве препаратов второй линии, которое подтверждено совместным консенсусом ADA/EASD (Американская диабетическая ассоциация/Европейская ассоциация по изучению диабета) в конце 2006 г. (11). Будучи без года 10 лет на рынке, тиазолидиндионы продемонстрировали высокую эффективность у тучных диабетиков. При этом изначально были известны некоторые нежелательные явления, связанные с использованием ТЗД, и грамотное назначение этих препаратов позволяло избежать вероятность их развития.

Однако последние годы резко актуализировалась тема нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема тиазолидиндионов, причиной для чего послужила публикация Nissen и соавт. (2007) в «New England Journal of Medicine» (12), которая вызвала широчайший резонанс среди медицинской общественности во всем мире и неоднократно

обсуждалась как в международной, так и российской медицинской печати. В статье под названием «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» Nissen и Wolski представили мета-анализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, в результате которого был сделан вывод, что применение росиглитазона (Авандия) достоверно связано с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо или активной контрольной группой, получавшей другие сахароснижающие препараты. Такие известные исследования, как ADOPT и DREAM, тоже вошли в мета-анализ. Анализируя, как было сказано выше, данные 42 рандомизированных клинических исследований, исследователи обнаружили повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности – 1,43; 95% доверительный интервал 1,03-1,98; $p = 0,03$) и смерти от сердечно-сосудистых событий (коэффициент вероятности 1,64; 95% доверительный интервал 0,98-2,74) среди больных СД типа 2, получавших росиглитазон.

Для объективности следует указать, что осуществить добросовестный мета-анализ столь большого числа исследований разной продолжительности в неоднородных популяциях больных, притом с оценкой различных конечных точек в каждом из исследований, практически сложно, а может быть, и невозможно. Немаловажен и тот факт, что только 2 исследования – ADOPT и DREAM – долгосрочные. Необходимо отметить, что многоцентровое исследование ADOPT в основном было посвящено влиянию тиазолидиндионов на минеральную плотность костной ткани и риску развития переломов.

В отношении влияния на сердечно-сосудистый риск результаты этих долгосрочных исследований не выявили статистически значимой разницы по частоте инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, впервые возникшей стенокардии и смерти между группами росиглитазона и другими са-

хароснижающими препаратами.

Мета-аналитические исследования оказывают неоценимую помощь в охвате и анализе большого количества разноплановых данных, однако следует всегда учитывать, что результаты любого мета-анализа имеют лишь относительную достоверность и не могут сравниться с результатами проспективных крупномасштабных исследований. Основная роль мета-анализа – «поймать» проблему и обосновать актуальность дальнейших проспективных исследований.

Недавно были опубликованы результаты промежуточного анализа исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) (13), медиана периода наблюдения которого должна составить 6 лет. Опубликованные данные основываются на длительности наблюдения, медиана которого составила 3,75 лет. Промежуточные результаты подтверждают, что росиглитазон действительно повышает риск развития сердечной недостаточности, однако риск смерти в связи с сердечно-сосудистой патологией не нарастает. Причиной развития сердечной недостаточности исследователи склонны считать задержку жидкости в организме, повышающую нагрузку на левое предсердие, и увеличение легочного венозного давления.

Публикация Nissen и соавт. (2007) вызвала широкий резонанс и побудила многих исследователей обратиться ко второму препарату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону и провести сравнение с росиглитазоном относительно сердечно-сосудистого риска. Charles M. Gerrits et al. (14) провели ретроспективное когортное исследование пациентов, которым инициирующая терапия СД проводилась пиоглитазоном или росиглитазоном. Относительный риск госпитализации по поводу ОИМ после инициации лечения этими препаратами был оценен с помощью мультивариантного анализа методом Кокса, в котором учитывались конечные точки: госпитализация или коронарная реваскуляризация.

В общей сложности 29911 пациентов удовлетворили критериям включения для этой ретроспективной когорты, из которых 14807 получали пиоглитазон, 15104 – росиглитазон. В среднем пациенты обеих групп принимали препараты 11 месяцев. Двое из трех пациентов в обеих группах были мужчины, а средний возраст больных составил 56 лет. Демографические данные, анамнез, фармакотерапия в обеих группах были сопоставимы с небольшими исключениями: статины и фибраты чаще получали пациенты в группе пиоглитазона, более высокая распространенность гиперлипидемии и более частое применение метформина наблюдалась в группе росиглитазона. Коэффициент вероятности госпитализации по поводу ОИМ был 0,78; 95% доверительный интервал 0,63-0,96. Относительный риск по ОИМ или коронарной реваскуляризации был 0,85; ДИ 95% (0,75-0,98).

Среди пациентов, принимавших пиоглитазон, за исследуемый период по поводу ОИМ были госпитализированы 161 пациент (1,1%), в то время как среди принимавших росиглитазон – 214 пациентов (1,4%). Это ретроспективное когортное исследование (14) показало, что применение пиоглитазона привело к относительному снижению риска госпитализации больных СД типа 2 по поводу ОИМ на 22% по сравнению с росиглитазоном.

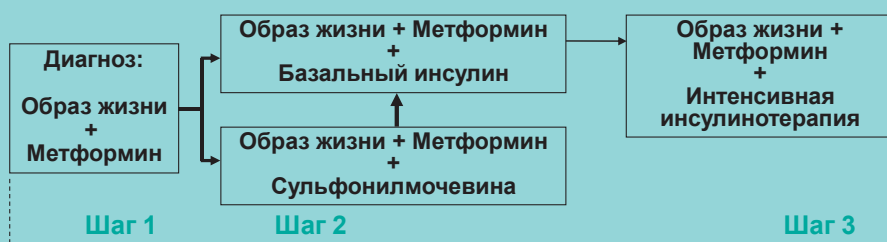
Несмотря на то, что пиоглитазон и росиглитазон имеют сходное влияние на углеводный обмен, отчетливо проявляются различия в метаболизме липидов. Анализ в данном исследовании показал, что пиоглитазон способствовал снижению уровня триглицеридов, в то время как в группе росиглитазона наблюдался рост этого показателя. Кроме того, пиоглитазон способствовал повышению холестерина липопротеинов высокой плотности в большей степени, чем росиглитазон.

Исследователи обнаружили благоприятные изменения в концентрации и размерах атерогенных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности при применении пиоглитазона. Положительное влияние пиоглитазона на

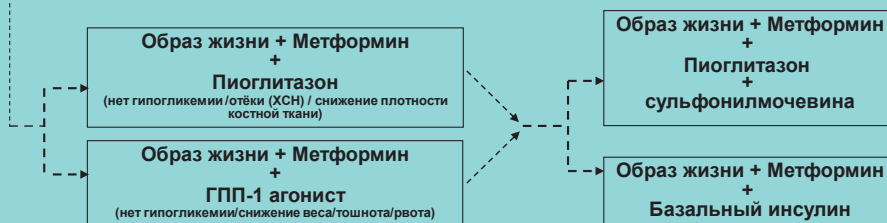


Алгоритм

Ряд 1: хорошо подтвержденный терапевтический эффект



Ряд 2: менее подтвержденный терапевтический эффект



Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2008;31:Epub Ahead of Print Oct 22

Рисунок. Последняя редакция Консенсуса ADA/EASD (2008): алгоритм лечения СД типа 2

липидный обмен было выявлено в ходе исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором участвовало 5238 больных СД типа 2 с макрососудистыми осложнениями в анамнезе. Подключение к диете, ПССП или комбинации сахароснижающих препаратов, 45 мг пиоглитазона в течение 3 лет повысило уровень ЛПВП на 9% и снизило уровень триглицеридов на 13%.

Что особенно интересно, частота смертельных исходов или развитие новых макрососудистых осложне-

ний снизились на 10% при небольшом повышении частоты развития сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (10,8% и 7,5% соответственно).

Вместе с тем необходимо учесть, что подобные исследования имеют потенциальные ограничения, которые должны быть приняты во внимание при интерпретации результатов. Во-первых, в ряде ретроспективных исследований обработка данных осуществлена без рандомизации, и в таком случае сохранялась возможность игнориро-

вания ряда таких факторов риска, как, например, ИМТ, курение, физическая активность и диета.

Обобщая обзор данных наиболее известных публикаций, необходимо еще раз отметить, что небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, касался росиглитазона. О каких-либо новых нежелательных явлениях в отношении пиоглитазона не сообщается. При назначении глитазонов следует тщательно обследовать больного и исключить в первую очередь наличие хронической сердечной недостаточности, а у женщин в менопаузе – остеопороз. Учитывая при назначении глитазонов все противопоказания, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений.

Согласно последней редакции Консенсуса ADA/EASD (2008) по лечению СД типа 2, пиоглитазон (но не росиглитазон) введен во второй ряд препаратов выбора. Препараты этого ряда также являются эффективными антидиабетическими средствами, однако для подтверждения в полной мере терапевтического эффекта требуется время, ведь препараты первого ряда используются уже не один десяток лет: инсулин скоро отметит 100-летие, а метформин и сульфонилмочевина полувекковой юбилей.

Таким образом, смело можно сказать, что пиоглитазон, являясь мощным сенситайзером инсулина, остается безальтернативным средством борьбы с инсулинорезистентностью – ключевым механизмом в развитии СД типа 2.

Литература

- California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the care of the older person with diabetes mellitus // J Am Geriatr Soc. 2003; 51: S265-280.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999; 131: 281-303.
- Gregori F, Ambrosi F, Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // Diabet Med. 1999; 16(12): 1016-1024.
- Kuusisto J., Mykkanen J., Pyorala K., Laakso M. Non- insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects // Stroke. 1994; 25(6): 1157-1164.
- Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1999; 40(7): 850-857.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. 1993; 16 (4): 621-629.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. 2001; 49(5): 735-740.
- Olson D.E., Norris. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population // Geriatrics. 2004; 59(4): 18-24.
- Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations // Drugs Aging. 2001; 18(1): 31-44.
- Shorr R.I., France L.V., Resnick H.E. et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // J Am Geriatr Soc. 2000; 48(3): 264-267.
- Natan D. et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia. 2006; 49: 1711-21.
- Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356: 2457-71.
- Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J., RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med. 2007 Jul 5; 357(1): 28-38.
- http://mc.manuscriptcentral.com/pds

У пациентов с сахарным диабетом

Добавьте

Пиоглит

(Пиоглитазон)

ОДИН РАЗ В СУТКИ

**Повышение чувствительности тканей к инсулину,
снижает уровень липидов,
двойные преимущества при сахарном диабете**

Инструкция по применению

Торговое название: Пиоглит

Международное непатентованное название: Пиоглитазон

Состав

В 1 таблетке содержится:

Активное вещество: Пиоглитазон гидрохлорид (что эквивалентно пиоглитазону) - 16,54 мг (15,0 мг) и 33,08 мг (30,0 мг)

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения.

Фармакологическое действие

Гипогликемическое средство тиазолидининового ряда для перорального применения. Селективно стимулирует γ -рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR γ). PPAR γ рецепторы обнаруживаются в тканях, играющих важную роль в механизме действия инсулина (жировой, скелетной мышечной ткани и в печени). Активация ядерных рецепторов PPAR γ модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле концентрации глюкозы в крови и в метаболизме липидов. Снижает инсулинорезистентность, увеличивает расход инсулинзависимой глюкозы и снижает выброс глюкозы из печени. Снижает уровень триглицеридов, увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности и холестерина. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина.

Фармакокинетика. После приема внутрь абсорбция - высокая; пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 минут. Максимальная концентрация достигается через 2 часа, после приема пищи - через 3-4 ч. Объем распределения - 0,22-1,04 л/кг. Связь с белками плазмы - 99%. Интенсивно метаболизируется путем гидроксилирования и окисления; метаболиты также частично превращаются в глюкуроновые или сульфатные конъюгаты. Метаболиты М-II и М-IV (пиоглитазона гидроксида производные) и М-III (кетопроизводные пиоглитазона) проявляют фармакологическую активность. Основные изоферменты цитохрома P450, участвующие в печеночном метаболизме - CYP2C8 и CYP3A4, метаболизм осуществляется и с участием множества др. изоферментов, включая в основном внепеченочный изофермент CYP1A1. Концентрация в плазме общего пиоглитазона (пиоглитазон с активными метаболитами) достигается через 24 часа при ежедневном однократном применении. Равновесная концентрация в плазме и пиоглитазона, и общего пиоглитазона достигается через 7 дней.

Выводится преимущественно с желчью в неизменном виде или в виде метаболитов и удаляется с фекалиями; почками - 15-30% в виде метаболитов и их конъюгатов. Период полувыведения пиоглитазона и общего пиоглитазона - от 3 до 7 часов и от 16 до 24 часов, соответственно.

Показания

Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии; в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформин или инсулином в тех случаях, когда диета, физические упражнения и назначение монотерапии одним из указанных выше гипогликемических средств не позволяют достигнуть адекватного гликемического контроля).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Сахарный диабет типа 1, диабетический кетоацидоз;
- Сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA);
- Тяжелая печеночная недостаточность (повышение активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы);
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (клинические исследования безопасности и эффективности применения пиоглитазона у детей не проводились).

Способ применения и дозы

Внутри, 1 раз в сутки (независимо от приема пищи). Монотерапия: 15-30 мг; максимальная суточная доза - 45 мг. Комбинированная терапия: производные сульфонилмочевины, метформин - лечение пиоглитазоном начинают с приема 15 мг или 30 мг (при возникновении гипогликемии снижают дозу препаратов сульфонилмочевины или метформина). Лечение в комбинации с инсулином: начальная доза - 15-30 мг/сут, доза инсулина остается прежней или снижается на 10-25% (в случае, если больной сообщает о гипогликемии, или концентрация глюкозы в плазме снижается до уровня менее чем 100 мг/дл).

Побочное действие

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, гипостезия, бессонница, ухудшение зрения.

Со стороны дыхательной системы: фарингит; синусит.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела, гипогликемия.

Со стороны системы кровообращения: анемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: метеоризм.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности аланинаминотрансферазы и креатининфосфокиназы; клинически незначительное снижение гематокрита и гемоглобина.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Передозировка

В случае передозировки следует проводить соответствующие мероприятия, основываясь на клинической симптоматике и показателях лабораторных тестов.

Особые указания

Гипогликемические состояния

Пациенты, получающие пиоглитазон в комбинации с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами, имеют риск развития гипогликемических состояний. В этом случае может быть необходимо снижение дозы совместно применяемых гипогликемических препаратов.

Овуляция

У пациенток с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузальном периоде лечение тиазолидинонами, включая пиоглитазон, может вызвать возникновение овуляции. Следствием улучшения чувствительности этих больных к инсулину является риск возникновения беременности, если не используются адекватные средства контрацепции. При наступлении или планировании беременности следует прекратить терапию пиоглитазоном.

Гематологические изменения

Применение пиоглитазона может вызвать снижение показателей гемоглобина и гематокрита. Эти изменения могут быть связаны с увеличением объема плазмы и не связаны с другими значительными гематологическими клиническими эффектами.

Отеки

Пиоглитазон должен использоваться с осторожностью у пациентов с отеками.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В доклинических исследованиях тиазолидиндионы, включая пиоглитазон, вызывали увеличение объема плазмы и развитие гипертрофии сердечной мышцы (вследствие преднагрузки). В клинических исследованиях, из которых были исключены пациенты с сердечной недостаточностью III и IV класса (NYHA), не было выявлено увеличения частоты серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, потенциально связанных с увеличением объема плазмы (например, хроническая сердечная недостаточность).

Влияние на печень

Рекомендуется во время терапии пиоглитазоном проводить регулярный контроль концентрации печеночных ферментов в крови.

Терапию пиоглитазоном не следует начинать у пациентов с активными заболеваниями печени, или при повышении показателей АЛТ более чем в 2,5 раза выше нормы. У пациентов с исходным незначительным повышением АЛТ (в 1-2,5 раза больше нормы) или в любое время при проведении терапии пиоглитазоном следует провести обследование с целью выявления причин повышения активности «печеночных» ферментов.

Форма выпуска

Таблетки 15 мг, 30 мг

По 10 таблеток в стрип из алюминиевой фольги. По 3 стрипа вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.



Для получения более подробной информации обращайтесь в Представительство компании:
Россия, Москва 117420, ул. Профсоюзная 57, офис 722,
Тел.: (495) 334-28-77; факс (495) 332-61-13