

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

ПІОГЛІТАЗОН: РОЗДУМИ ПРО РЕАЛЬНІСТЬ І ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ

Сучасна стратегія спостереження за хворими на цукровий діабет (ЦД) типу 2 передбачає, крім тривалого і постійного глікемічного контролю, обов'язкову корекцію факторів ризику (ФР) розвитку макро- і мікросудинних ускладнень. Препарати з групи тiazолідиндіонів (зокрема, піоглітазон) характеризуються потужною цукрознижувальною дією, а також сприяють зменшенню вираженості ФР ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ): інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії (АГ) і дисліпідемії.

Основний терапевтичний ефект тiazолідиндіонів полягає у збільшенні чутливості периферичних тканин до інсуліну і, як наслідок, поліпшенні засвоєння глюкози. Дія препаратів пов'язана з їх впливом на експресію генів в адипоцитах й активацію диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що призводить до утворення популяції більш чутливих до інсуліну жирових клітин (Arner P., 2001). Під впливом тiazолідиндіонів у жировій тканині поряд із прискоренням диференціювання адипоцитів на їх мембранах відбувається збільшення кількості рецепторів до інсуліну й підвищення експресії генів — транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4. Крім того, призначення тiazолідиндіонів сприяє зниженню рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і зменшенню експресії в жировій тканині фактора некрозу пухлини α , що призводить до розвитку інсулінорезистентності та інгібує секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози (Bloomgarden Z., 2005).

Зменшення концентрації ВЖК і глюкози в крові знижує ефекти ліпо- і глюкозотоксичності і сприяє відновленню секреторної активності β -клітин підшлункової залози (Shimabukuro M., 1998). Можливо, за рахунок збереження функції β -клітин дослідникам вдавалося запобігти розвитку ЦД типу 2 за наявності інсулінорезистентності. У дослідженні DeFronzo et al. показано, що прийом піоглітазону в дозі 45 мг/добу призвів до зниження захворюваності на ЦД типу 2 на 62 %. **Що стосується лікування ЦД типу 2, піоглітазон схвалений до застосування як монотерапія або у складі комбінованої терапії з метформіном або препаратами сульфонілсечовини, а також у комбінації з інсуліном.** Наявність такого офіційного показання до застосування піоглітазону, як комбінована терапія з інсуліном, є істотною перевагою

над розиглітазоном. Піоглітазон продемонстрував високу ефективність у досягненні належного глікемічного контролю у великій кількості плацебо-контрольованих досліджень: терапія піоглітазоном (15 чи 30 мг/добу) разом зі зміною способу життя істотно знижує рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) — на 0,92 і 1,05 % відповідно.

Окрім впливу на інсулінорезистентність і гіперглікемію, тiazолідиндіонам притаманні негіпоглікемічні ефекти, серед яких особливе значення має вплив на ліпідний профіль крові. Піоглітазон сприяє підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і зниженню концентрації тригліцеридів (Choi D., 2004). Поліпшення чутливості до інсуліну може сприяти зниженню рівня артеріального тиску (АТ). Встановлено, що зниження АТ корелює зі зменшенням інсулінемії (Ogihara T., 1995).

Як бачимо, тiazолідиндіони теоретично відповідають основним вимогам до цукрознижувальної терапії, відповідно до яких препарат повинен не лише утримувати рівень глікемії на прийнятному рівні, але й сприяти зниженню ризику розвитку макро- і мікросудинних ускладнень ЦД.

Думки більшості лікарів-ендокринологів стосовно використання препаратів із групи тiazолідиндіонів у хворих на ЦД типу 2 істотно відрізняються. Якщо один із цих препаратів (троглітазон) повністю заборонений із 2000 року, до іншого (розиглітазону) в лікарів виникло досить багато клінічних претензій, і на сьогодні він не використовується, а третій (піоглітазон), хоча й не має чітких обмежень до застосування, насправді в уявленні лікарів недостатньо окреслено дистанційований від розиглітазону. **У реальній клінічній практиці бачимо, що якогось особливого бажання до використання цієї групи препаратів у лікарів немає.** Відверто кажучи, маємо ситуацію, коли відповідь на запитання стосовно популярності піоглітазонів викликає відчуття розгубленої невизначеності серед як практикуючих лікарів, так і представників фармацевтичного бізнесу (Александров А.А., 2011).

Коротко про історію винайдення тiazолідиндіонів (інсуліносенситайзерів). Вони були відкриті в Японії в результаті розробок компанії Takeda Chemical Industries.

Створення власне піоглітазону було вершиною досягнень майже 40-річних інтенсивних досліджень у цьому напрямку. Основний компонент нового класу препаратів AL-321 був виділений ще 1975 року. Із двох тисяч вивчених різних похідних цієї початкової речовини в 1982 році для клінічного застосування був відібраний піоглітазон (Ikeda H. Discovery of The Thiazolidinediones Class and its Distinct Futures. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes. Opportunities Offered by the Thiazolidinediones. 36th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. Report, 2000).

Основний механізм дії цих препаратів пов'язаний з активацією ядерних PPAR γ -рецепторів (англійська аббревіатура, що означає «рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом»). Назва рецепторів виникла при пошуку рецепторних утворень, на які впливають речовини, що призводять до збільшення в клітині кількості специфічних внутрішньоклітинних органел — пероксисом.

PPAR належать до особливого виду ядерних рецепторів, що регулюють експресію генів клітини у відповідь на зв'язування зі специфічною для цього рецептора речовиною — лігандом. На сьогодні охарактеризовано три типи PPAR — PPAR α , PPAR β і PPAR γ .

Тіазолідиндіони є лігандами PPAR γ -рецепторів. На сьогодні встановлено, що функції PPAR значно ширші за проліферацію пероксисом. Під впливом активації PPAR γ -рецепторів змінюється регуляція вуглеводного обміну, але, що особливе важливо, істотно підвищується чутливість до інсуліну жирової, м'язової й печінкової тканин. **Це характеризує тіазолідиндіони як інсуліно-сенситайзери.**

Метааналіз 42 рандомізованих досліджень, що порівнювали розиглітазон і плацебо або інший тип активного лікування у 27 тис. хворих на ЦД типу 2 в клініках Клівленда (США), показав що розиглітазон при порівнянні з плацебо або іншими пероральними гіпоглікемізуючими медикаментами на 43 % збільшує ризик гострого інфаркту міокарда (ІМ) і ризик розвитку серцевої недостатності (СН). При цьому ризик серцево-судинної смертності вірогідно не збільшується. Подальші метааналізи, що включають дані досліджень RECORD, ADOPT, DREAM, клінічних досліджень, що ввійшли до попередніх метааналізів, також підтвердили взаємозв'язок прийому розиглітазону з підвищеним ризиком ІМ.

До 2010 року підвищений ризик ІМ під впливом прийому розиглітазону був відзначений у 7 дослідженнях, причому в трьох із них це підвищення було статистично значущим.

Отримані дані поставили під сумнів правомірність застосування розиглітазону у хворих на ЦД типу 2, незважаючи на його позитивний вплив на ФР розвитку ІХС. При цьому причини частішого виникнення го-

строго ІМ під впливом розиглітазону, якщо не в усіх, то принаймні в окремих груп хворих на ЦД типу 2, залишилися абсолютно не з'ясованими.

Подібні позитивні властивості стосовно впливу на традиційні чинники серцево-судинного прогнозу були виявлені й у піоглітазону. Проте після негативного клінічного досвіду з троглітазоном і розиглітазоном вони, окрім ентузіазму, викликали й певну настороженість. Для України вирішення подібної неоднозначної ситуації має особливе значення, оскільки в нашій країні для клінічного використання доступні препарати піоглітазону з широким спектром дозувань.

Піоглітазон — єдиний із групи тіазолідиндіонів, що вірогідно знижує рівень тригліцеридів у крові, збільшує кількість великих легких часток у загальній фракції ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), не підвищуючи загалом концентрації цих ліпопротеїнів у крові, і вірогідно збільшує концентрацію в крові ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Подібні зміни значно зменшують атерогенний потенціал дисліпідемії у хворих на ЦД типу 2. Зниження кількості вісцерального жиру під впливом піоглітазону також є чинником, що зменшує ризик виникнення атерогенних порушень метаболізму.

Практично як доказ вираженої антиатеросклеротичної дії піоглітазону можна розглядати дані про зменшення співвідношення інтима/медія в каротидних судинах хворих на ЦД типу 2, які перебували на терапії піоглітазоном (Koshiyama H., 2001).

Зменшення розмірів ІМ в експериментальних умовах гострого коронарного синдрому під впливом піоглітазону — ще один привабливий штрих у серцево-судинному портреті цього препарату (Thiemermann S., 2001).

У спеціальному багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, що вивчало серцево-судинні ефекти застосування піоглітазону, The Prospective Pioglitazone Clinical Trail in Macrovascular Events (PROactiv), у якому брали участь понад 5 тис. хворих із високим ризиком макросудинних ускладнень, було показано, що лікування піоглітазоном призводило до статистично невірогідного зниження ризику коронарних ускладнень і до статистично вірогідного зменшення комплексного показника, що включає загальне число випадків смерті, кількість розвинутих ІМ та інсультів разом узятих (Dormandy J.A., 2005).

5238 пацієнтів були рандомізовані в групи прийому піоглітазону (шляхом титрації дози до максимально переносимої або до 45 мг/добу) чи плацебо як доповнення до цукрознижувальної терапії й використання серцево-судинних препаратів. Первинною кінцевою точкою був комбінований показник смертності від усіх причин, нефатальний ІМ, інсульт, гострий коронарний синдром, хірургічне втручання на коронарних артеріях або артеріях нижніх кінцівок і ампутація.

На тлі прийому піоглітазону впродовж трьох років спостерігалось зниження частоти ускладнень ССЗ, у тому числі летальних, на 10 %, відносний ризик становив 0,90 (95% ДІ 0,80–1,02; $p = 0,095$). Абсолютний ризик розвитку ускладнень ССЗ знизився на 2 %. Відзначено зниження смертності від будь-яких причин, нефатального ІМ та інсульту на 16 % порівняно з плацебо, відносний ризик становив 0,84 (95% ДІ 0,72–0,98; $p = 0,027$). Зниження ризику макросудинних подій не пов'язане з гіпоглікемізуючою дією піоглітазону, про що може свідчити незначне зниження HbA1c.

У дослідженні PROactive було також показано, що призначення піоглітазону призводить до зниження HbA1c на 0,5 %, АГ — на 3 мм рт.ст., рівня тригліцеридів — на 13 % і підвищення рівня ЛПВЩ на 9 %. Контроль глікемії був кращим у групі піоглітазону, ніж у групі плацебо, хоча в цій групі застосовували метформін та інсулін. **Крім того, на тлі прийому піоглітазону вимушений перехід на інсулінотерапію спостерігався значно рідше — відносний ризик становив 0,47 (95% ДІ 0,39–0,56; $p < 0,0001$).** Зниження ризику на 50 % може вказувати на той факт, що лікарі, які лікували пацієнтів у групі плацебо, не маючи можливості призначати піоглітазон, замість нього застосовували інсулін, намагаючись поліпшити контроль глікемії. Як альтернативу можна припустити, що піоглітазон знижував концентрацію глюкози в крові нижче від порогового значення, при якому призначають інсулін. Нарешті, як указувалося вище, піоглітазон міг справляти і специфічний ошадливий ефект на β -клітини (Dormandy J.A., 2005).

Результати PROactive викликали велику кількість питань, що стосуються клінічного застосування висновків цього дослідження. У цьому дослідженні піоглітазон призначався певній групі пацієнтів з уже наявними ССЗ, які отримували відповідне лікування, а також цукрознижувальну терапію. Даний факт залишає відкритим питання про дію на ризик ускладнень ССЗ монотерапії піоглітазоном і про вплив піоглітазону на цей ризик при його призначенні пацієнтам без ССЗ. Зниження рівнів ліпідів крові на тлі прийому піоглітазону само по собі може позитивно впливати на ризик серцево-судинних ускладнень. Незважаючи на зниження ризику ускладнень ССЗ на тлі прийому піоглітазону, рекомендовано все ж основну увагу приділяти антигіпертензивній і гіполіпемічній терапії в цієї категорії хворих. Отже, можна очікувати зниження ризику ускладнень ССЗ у пацієнтів із ЦД типу 2 і ССЗ, із субоптимальним глікемічним контролем, підвищеним рівнем АГ і ЛПНЩ і відсутністю серцевої недостатності при призначенні піоглітазону як доповнення до наявної цукрознижувальної терапії (Rizza R., 2005).

У 2010 році був опублікований порівняльний аналіз терапії піоглітазоном і розиглітазоном у 22 7571 хворого на ЦД типу 2 віком 65 років і старше, які отримували в системі Medicare (США) терапію розиглітазоном або піоглітазоном упродовж не менше трьох років (із 2006 по 2009 рік). Дослідження за участю членів FDA показало, що призначення розиглітазону порівняно з піоглітазоном призводило до підвищення ризику інсульту, СН і загальної смертності, а також вірогідно збільшувало показник, що формується загальною кількістю гострих ІМ, випадків СН, інсульту і загальної смертності разом узятих в осіб віком 65 років і старше (Graham D., 2010). У дослідженні, опублікованому у Великобританії, підкреслені такі клінічні відмінності в класах пероральних цукрознижувальних засобів: **застосування піоглітазону призводить до нижчої загальної смертності порівняно з метформіном і має значно сприятливіший профіль ризику порівняно з розиглітазоном (Tzoulaki I., 2009).**

У той же час виникають нові питання стосовно клінічних переваг піоглітазону серед інших тiazолідиндіонів у поліпшенні серцево-судинного прогнозу у хворих на ЦД типу 2. Безсумнівно, троглітазон і розиглітазон також реально позитивно впливали на показники вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та інші традиційні чинники серцево-судинного прогнозу у хворих на ЦД типу 2. Але на перешкоді троглітазону стала його гепатотоксичність, у випадку розиглітазону — збільшення кількості випадків розвитку ІМ. Яким чином можна пояснити особливості клінічної дії окремих препаратів цього класу?

Слід узяти до уваги, що в тiazолідиндіонів можуть бути й інші механізми дії на організм, окрім їх властивостей інсуліносенситайзерів, що змінюють показники інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну, артеріальної гіпертензії, показників запалення і згортання крові.

Паралельний механізм дії препаратів групи тiazолідиндіонів — посилення проліферації пероксисом, що виникає при дії на рецептори, які контролюють цей процес. До них, як відомо, належать PPAR γ -рецептори — субстрат дії тiazолідиндіонів.

Насамперед розглянемо, до якого роду об'єктів належать пероксисоми. Пероксисоми є внутрішньоклітинними утвореннями (від 0,1 до 1,5 мікромікронів у діаметрі), що складаються з матриксу, який містить різні ферменти і оточений одношаровою мембраною. Пероксисоми стали останніми клітинними органелами, відкритими 1954 року J. Rhodin. Біохімічне дослідження вмісту пероксисом показало наявність у них оксидази, які продукують перекис водню й каталази, що і стало приводом для появи терміну «пероксисоми». Оксидаза пероксисом слугує одним із важливих джерел активних кисневих радикалів — супероксид-

ного аніону, синглетного кисню, гідроксильного радикалу й перекису водню. Пероксисоми присутні практично в усіх клітинах еукаріот. Цитологи досі дискутують, чи є пероксисоми різновидом лізосом або ж вони самостійні древні домітохондріальні окислювальні органели.

Установлено, що пероксисомні білки здатні каталізувати близько 50 різних біохімічних реакцій, у тому числі дезінтоксикацію утворених вільних радикалів. Зміни числа і структурних компонентів пероксисом трапляються при багатьох хворобах людини. Зокрема, підвищення числа пероксисом відмічене в гепатоцитах при вірусному гепатиті, лептоспірозі. Збільшення числа пероксисом і підвищення каталазної активності в гепатоцитах можна викликати штучно в експерименті за допомогою лікарських препаратів, а в кардіоміоцитах — за допомогою тривалого прийому етанолу (Gartner J., 2000).

Слід нагадати, що тіазолідиндіони спочатку розроблялися як антиоксиданти, тому їх здатність впливати на функцію і кількість пероксисом є цілком природною. Органи-мішені, ураження яких відмічене при застосуванні тіазолідиндіонів, — це печінка й серце. В обох з них виявлені PPAR γ -рецептори. У печінці таких рецепторів багато, у серці — невелика кількість.

Прийом троглітазону справляв особливо сильний ефект на печінку. Можливо, це пов'язано з тим, що під впливом троглітазону в ній відбувається не лише стимуляція проліферації пероксисом, але й посилюється обмін α -токоферолу з додатковою дією на обмін вільних радикалів. Чи не звідси швидкий розвиток печінкової недостатності в осіб із початковою слабкістю дезінтоксикаційних антиокислювальних механізмів (Александров А.А., 2011)?

При застосуванні розиглітазону найбільш слабким місцем, як засвідчує клінічний досвід, стає міокард. При збільшенні пероксисом у міокарді за певних умов може виникнути метаболічна ситуація, що викликається в інших випадках надмірним споживанням алкоголю. Підтверджено, що тіазолідиндіони і, зокрема, розиглітазон активно втручаються у біологічні ефекти алкоголю в організмі людини (Storroni S., 2011). Якщо подібна взаємодія відбувається в організмі хворого на ЦД типу 2, неважко припустити можливість розвитку метаболічного ефекту гострого алкогольного отруєння на тканинному рівні, у міокарді. Алкоголь і міокард — це не лише алкогольна міопатія, це й розвиток гострого ІМ. Головні механізми розвитку ІМ при отруєнні етанолом неатеросклеротичні: ендотеліальна дисфункція, спазм коронарних судин (Gowda R.M., 2003). Таким чином, збільшення ризику розвитку ІМ при прийомі розиглітазону є теоретично цілком можливим феноменом, який об'єктивно може бути пов'язаний з ета-

нолзалежним механізмом, особливо в певного контингенту хворих (Александров А.А., 2011).

Піоглітазон — значно менш жорсткий активатор PPAR γ -рецепторів, ніж розиглітазон (Young P.W., 1998), напевно, саме тому пероксисом-проліферативний ефект у нього може бути менш виражений. Клінічно він полягає у відсутності уражень органів-мішеней і переважання ефектів, пов'язаних зі зниженням інсулінорезистентності. Подібна комбінація властивостей, можливо, пояснює відмічене зниження загальної смертності у хворих на ЦД типу 2, що вірогідно більш виражено порівняно з іншими цукрознижувальними засобами.

Тому, на думку А.А. Александрова (2011), можна припустити, що клінічна картина, яка розвивається у хворих на ЦД типу 2 при застосуванні тіазолідиндіонів, формується під впливом на організм двох основних механізмів: 1) зменшення інсулінорезистентності і пов'язаного з нею ризику прогресування ЦД і судинних ускладнень; 2) посилення активності обміну вільних радикалів під впливом збільшення кількості специфічних внутрішньоклітинних органел. З цієї точки зору стають зрозумілими виявлені відмінності в клінічних результатах при застосуванні різних препаратів із групи тіазолідиндіонів, виникає потреба пошуку нових менш пероксисом-активних препаратів і необхідність контролю за показниками обміну вільних радикалів при використанні цієї групи лікарських засобів із метою прогнозування виникнення пов'язаних із подібним механізмом ускладнень.

Ще декілька обнадійливих результатів. 11 листопада 2010 р. дослідники з Indiana University (Індіанаполіс) опублікували нові дані, що стосуються такої проблеми, як полікістоз нирок та його взаємозв'язок із ЦД. **Вони виявили, що піоглітазон здатний уповільнювати ріст реценційних кіст при полікістозі нирок.**

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) також вивчалось питання впливу піоглітазону на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД типу 2. Отримані результати демонструють, що піоглітазон уповільнює збільшення товщини сонних артерій порівняно з глімепіридом, а також знижує концентрацію HbA_{1c}, підтримує її на належному рівні і позитивно впливає на ліпідний профіль, підвищуючи концентрацію холестерину ЛПВЩ (Mazzone T. et al., 2006).

Приблизно в той же час було завершено дослідження PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation), у якому також вивчався вплив піоглітазону на серцево-судинний ризик. Отримані результати демонструють прогресування атеросклерозу на тлі лікування глімепіридом і відсутність прогресування на тлі

терапії піоглітазоном. Рівень HbA1c знизився в обох групах на початку дослідження, однак підтримувати отримані значення без зміни підбраної дози препарату вдалося тільки в групі прийому піоглітазону. До кінця дослідження різниця між групами становила 0,19 % на користь піоглітазону, $p = 0,03$. Також статистично значимими виявилися відмінності відносно рівнів АТ, ЛПВЩ і тригліцеридів.

Комбінований показник серцево-судинної смертності, нефатального ІМ і нефатального інсульту становив 2,2 % у групі прийому глімепіриду і 1,9 % — на тлі терапії піоглітазоном, відмінності між групами не досягли рівня статистичної значущості.

У наведених дослідженнях продемонстрована здатність терапії піоглітазоном знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, уповільнювати прогресування атеросклерозу. Питання про вплив терапії тіазолідиндіонами на ризик розвитку ускладнень ССЗ не втрачає своєї актуальності з моменту публікації відомого метааналізу S.E. Nissen і K. Wolski, у якому було виявлено збільшення ризику розвитку ІМ на тлі прийому розиглітазону (сумарний відносний ризик становив 1,43 (95% ДІ 1,03–1,98; $p = 0,03$) порівняно з групою контролю) (Nissen S.E., Wolski K., 2007).

Враховуючи велику зацікавленість обговорюваним питанням, тими ж авторами був проведений метааналіз досліджень, що містять дані про ускладнення серцево-судинних захворювань на тлі застосування піоглітазону. За результатами цього метааналізу піоглітазон асоціювався зі зменшенням ризику ускладнень ССЗ порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами (Lincoff A.M., Woski K., Nichols S.J., Nissen S.E., 2007).

Додатковий аналіз дослідження PROactive показав зменшення частоти розвитку повторного ІМ (Erdmann E. et al., 2007) і повторного інсульту (Wilcox R. et al., 2007).

У жировий обмін організму залучено багато органів і систем. І розиглітазон, і піоглітазон мають однакові ефекти на експресію генів і секреторну активність адипоцитів, різниця в їх дії на ліпідний профіль крові полягає у відмінності ефектів на рівні печінки і плазми крові (Deeg M.A., Tan M.H., 2008). Основна відмінність полягає в здатності піоглітазону зменшувати, а розиглітазону — збільшувати концентрацію аполіпопротеїну СIII у плазмі крові (Nagashima K. et al., 2008). Зниження рівня аполіпопротеїну СIII призводить до збільшення активності ліпопротеїнової ліпази і, відповідно, до збільшення швидкості гідролізу тригліцеридів і катаболізму багатьох на тригліцериди ліпопротеїнів, а також хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності.

Як бачимо, ефективність піоглітазону відносно багатофакторного контролю ЦД переконливо й неодноразово доведена. Інше, не менш важливе питання полягає в безпечності й побічних ефектах препарату. У дослідженні PROactive детально розглядалися всі випадки

небажаних явищ. За даними цього дослідження, у групі піоглітазону було менше серйозних побічних явищ, ніж у групі плацебо. Загалом у групі піоглітазону було госпіталізовано менше пацієнтів, ніж у групі плацебо: 1145 (44 %) порівняно з 1217 (46 %). Були відсутні будь-які відмінності в загальній частоті розвитку злоякісних новоутворень. Спостерігалися деякі відмінності в частоті розвитку окремих новоутворень. Так, у групі піоглітазону частіше траплялися пухлини сечового міхура (14 порівняно з 6) і рідше — рак молочної залози (3 порівняно з 11), ніж у групі плацебо. Не зареєстровано жодного випадку гострої гепатотоксичності.

4 серпня 2011 року Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) схвалило внесення змін до інструкції щодо застосування піоглітазону. Відтепер препарат не слід призначати пацієнтам із раком сечового міхура і з обережністю слід застосовувати його у хворих на рак сечового міхура в анамнезі, а також за наявності недослідженої макроскопічної гематурії. До цього часу серед протипоказань до призначення препарату значилися: цукровий діабет 1-го типу, діабетичний кетоацидоз, період вагітності і годування груддю.

При проведенні метааналізів контрольованих клінічних випробувань застосування піоглітазону було виявлено, що випадки розвитку раку сечового міхура частіше були описані в групі пацієнтів, які отримували піоглітазон (19 випадків на 12 506 пацієнтів, 0,15 %) порівняно з контрольною групою (7 випадків на 10 212 пацієнтів, 0,07 %), відносний ризик 2,64 (95% ДІ 1,11–6,31, $p = 0,029$). Після виключення пацієнтів, які менше ніж рік приймали піоглітазон до встановлення діагнозу раку сечового міхура, було зареєстровано: 7 випадків (0,06 %) — у групі пацієнтів, які приймають піоглітазон, 2 випадки (0,02 %) — у групі контролю.

Тому, враховуючи нову інформацію з безпеки, рекомендується після 3–6 місяців застосування піоглітазону оцінити ефективність терапії (наприклад, стосовно зниження HbA1c). Застосування піоглітазону слід припинити, якщо в пацієнта недостатньо адекватна терапевтична відповідь на отримувану терапію. З урахуванням ризиків, пов'язаних із віком, співвідношення користь/ризик слід ретельно оцінювати до прийняття рішення про призначення піоглітазону хворим похилого віку. Ризики включають також паління; вплив професійних або хімічних агентів, наприклад циклофосфамідів, або відомості про попередню променевою терапію в ділянці малого таза.

Отже, піоглітазон, крім належної і тривалої цукрознижувальної дії, має прийнятний рівень безпеки, а також справляє позитивний ефект на ліпідний профіль крові і знижує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Отримано 13.01.12 □