

Пиоглитазон: механизмы защиты от сердечно-сосудистых заболеваний (часть I)

О.Н. БАРНА, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Пиоглітазон: механізми захисту від серцево-судинних захворювань (частина I)

О.М. Барна

Пиоглітазон може впливати на патофізіологію серцево-судинних захворювань відразу на кількох ключових етапах розвитку цих захворювань, включаючи атерогенез, запалення бляшки, відрив бляшки та гемостатичні порушення, а також мікроангіопатію.

Ключові слова: пиоглітазон, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинний ризик, серцево-судинні захворювання, макроваскулярні ускладнення

Summary

Pioglitazone and Mechanisms of CV Protection

O.M. Barna

Pioglitazone may influence CVD pathophysiology at multiple points in the disease process, including atherogenesis, plaque inflammation, plaque rupture and haemostatic disturbances, as well as microangiopathy.

Key words: pioglitazone, type 2 diabetes, cardiovascular risk, CVD, macrovascular complications

Учитывая то, что сердечно-сосудистые заболевания – причина номер 1 смертности пациентов с сахарным диабетом (СД), интенсивно проводятся исследования относительно влияния различных сахароснижающих средств на исходы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В данном ракурсе особенно актуальным представляется связь приема препаратов класса тиазолидиндионов (ТЗД) и ССЗ у пациентов с СД. С одной стороны, вселяет оптимизм то, что данные препараты могут положительно влиять на патофизиологию ССЗ сразу на нескольких ключевых этапах их развития, включая атерогенез, воспаление бляшки, ее отрыв и нарушения системы гемостаза, а также микроангиопатию. С другой стороны, полученные данные относительно отрицательных эффектов одного из представителей данного класса – розиглитазона – на сердечно-сосудистые исходы несколько уменьшают оптимизм.

Следует отметить, что ученые на протяжении многих лет изучали гипотезу, согласно которой ТЗД улучшают клинические исходы ССЗ, исходя из того, что известно о механизме их действия, направленного на повышение чувствительности тканей к инсулину, об их благоприятном метаболическом профиле, влиянии на многочисленные сердечно-сосудистые биомаркеры, а также наблюдений в исследованиях на животных [1]. Эту идею также начали изучать в рамках крупномасштабных исследований по исходам и диагностическим характеристикам ССЗ на фоне лечения пиоглитазоном.

Так, результаты исследования PROactive (проспективное клиническое исследование по изучению пиоглитазона и макроваскулярных событий) показывают, что терапия пиоглитазоном ассоциируется со снижением риска развития макроваскулярных событий у пациентов с СД 2-го типа с ранее существовавшими макроваскулярными заболеваниями [2]. Поскольку в основе

патофизиологии большинства случаев ишемических макроваскулярных поражений при СД лежит атеросклероз (с последующим отрывом бляшки и образованием тромба/эмболов), результаты упомянутого исследования, вероятнее всего, объясняются реальным антиатерогенным эффектом пиоглитазона [3]. Еще доклинические находки указывали на то, что пиоглитазон может обладать, помимо профилактического сосудистого влияния, дополнительными защитными свойствами, оказывающими влияние на сердечно-сосудистую систему, например, минимизируют ишемическое повреждение миокарда и нейронов после окклюзивных сосудистых явлений.

Пиоглитазон оказывает влияние на очень разнородный спектр метаболических и воспалительных процессов, которые потенциально имеют связь с патофизиологией сердечно-сосудистых заболеваний, включая ключевые факторы сердечно-сосудистого риска (дислипидемию, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, дисфункцию эндотелия и воспалительные цитокины, маркеры стабильности бляшки, действие молекул адгезии и медиаторов коагуляции/фибринолиза). Однако остается неясным, что же в этом сложном профиле играет наиболее важную роль в потенциальном положительном влиянии на макроваскулярные явления и антиатеросклеротическом эффекте пиоглитазона, о которых сообщалось в исследовании PROactive.

Ниже будут рассмотрены потенциальные защитные механизмы пиоглитазона, объединив доклинические данные с клиническими сердечно-сосудистыми исходами, о которых можно судить по аналитическим данным из недавно проведенных исследований. В свете существовавшей в последнее время дискуссионной ситуации относительно возможной разницы между действием различных ТЗД на сердечно-сосудистые исходы и противоречивого влияния конкретных препаратов на липидный профиль и экс-

прессию генов, более корректно будет сконцентрировать внимание именно на эффектах пиоглитазона, а не всех ТЗД.

Пиоглитазон и макроваскулярные исходы в крупнейших исследованиях

Принимая во внимание успех завершенных исследований PROactive, CHICAGO (Толщина комплекса интима/медиа при атеросклерозе на фоне введения пиоглитазона) и PERISCOPE (Эффект пиоглитазона на регрессию внутрисосудистых сонографических признаков коронарной обструкции), можно с уверенностью сказать, что пиоглитазон является наиболее изученным из всех пероральных гипогликемических препаратов относительно сердечно-сосудистых исходов. Поразительная согласованность результатов этих трех исследований закладывает прочную основу для выводов о потенциальном положительном влиянии пиоглитазона на макроваскулярные явления.

Итак, исследование PROactive было проспективным многоцентровым рандомизированным двойным слепым и плацебо-контролируемым, в ходе которого изучалось действие пиоглитазона на макроваскулярные исходы у более чем 5000 пациентов из группы высокого риска с СД 2-го типа и имевшимися макроваскулярными заболеваниями, которые получали стандартную утвержденную терапию для таких пациентов [4]. Пациенты получали пиоглитазон в дозе 15 мг в сутки в течение первого месяца, 30 мг – в течение второго месяца и 45 мг – в последующий период до достижения максимально переносимой дозы, в соответствии с зарегистрированным диапазоном дозировки препарата (89% пациентов достигли дозы 45 мг через 2 месяца, и по меньшей мере 93% тех, кто продолжал принимать препарат, получали максимальную дозу).

На протяжении почти 3 лет (относительно непродолжительный период для исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов) лечение пиоглитазоном ассоциировалось со статистически значимыми изменениями в сторону улучшения показателей по сравнению с плацебо (19,7% против 21,7%) по первичной комбинированной конечной точке макроваскулярных событий, к числу которых относились события со стороны церебральных, сердечных и периферических сосудов, а также опосредованные заболеваниями и диагностическими процедурами конечные точки. Важно отметить, что в исследовании выявлено значимое снижение показателей по основной вторичной комбинированной конечной точке (смертность по любой причине, инфаркт миокарда [ИМ] и инсульт [11,6% против 13,6%]), равно как и существенное влияние на целый ряд других комбинированных конечных точек по главным нежелательным сердечно-сосудистым явлениям, важнейшей из которых считается часто используемая комбинация из показателей сердечно-сосудистой смертности, ИМ и инсульта (9,9% против 11,9%) [4, 5].

Примечательно, что особенно выраженным оказалось снижение риска повторного ИМ и повторного инсульта [6, 7]. Эти результаты соотносятся с недавно проведенным мета-анализом по побочным действиям на сердечно-сосудистую систему, которые отмечались в клинических исследованиях по эффективности/безопасности пиоглитазона, независимо от того, входило ли в этот анализ исследование PROactive [4].

В двух последующих крупномасштабных визуализирующих исследованиях CHICAGO и PERISCOPE были получены результаты, которые подтверждают предположение о положительном влиянии пиоглитазона на макроваскулярные явления, которое отмечалось и в исследовании PROactive. В исследовании CHICAGO, в котором приняли участие 462 пациента с СД 2-го типа (у большинства из них ССЗ отсутствовали), обнаружено, что пиоглитазон в дозе 15–45 мг в сутки (доза корректировалась до достижения уровня глюкозы крови натощак ≈ 140 мг/дл [7,8 ммоль/л]) при сравнении с глимепиридом в дозе 1–4 мг в сутки в течение 18 месяцев существенно снижал прогрессирующее утолщение комплекса интима/медиа (И/М) сонной артерии – признанный показатель при оценке прогрессирования атеросклероза [4]. Этот результат подтверждает ранее отмеченные наблюдения в пользу того, что пиоглитазон эффективнее других сравниваемых препаратов снижает прогрессирующее утолщение комплекса И/М, что было показано в меньших и менее жестких визуализирующих исследованиях и в недавнем анализе данных из исследования PIPOD (трехлетнее открытое исследование с одной группой по изучению пиоглитазона у женщин с ранее имевшимся гестационным диабетом, которые завершили участие в исследовании TRIPOD по изучению троглитазона в профилактике СД) [6].

В оригинальном исследовании TRIPOD в группе плацебо толщина комплекса И/М возросла заметно, а в группе троглитазона – лишь незначительно и статистически не значимо. У пациентов, поступивших в исследование PIPOD после группы плацебо в TRIPOD, показатель комплекса И/М существенно снижился после лечения пиоглитазоном, по сравнению с плацебо. У тех же, кто поступил в это исследование после участия в TRIPOD в группе троглитазона, относительно низкое прогрессирование показателя во время проведения TRIPOD, по крайней мере, не ухудшалось на фоне применения пиоглитазона [6].

В исследовании PERISCOPE, в котором участвовали 543 пациента с СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца (ИБС), для прямой оценки степени прогрессирования коронарного атеросклероза применялась методика внутрисосудистого УЗИ. Как и в упомянутом уже исследовании CHICAGO, здесь было обнаружено, что пиоглитазон в дозе 15–45 мг в сутки существенно замедляет степень прогрессирования атеросклероза (что оценивалось по изменению в процентном выражении объема бляшки) по сравнению с глимепиридом в дозе 1–4 мг в сутки в течение 18 месяцев.

Еще в одном недавно проведенном визуализирующем исследовании под контролем плацебо для оценки эффекта пиоглитазона также применялось УЗИ, в данном случае – контролировалась эхоплотность атеросклеротических бляшек на стенках сонной артерии (в качестве показателя хрупкости бляшки). В исследовании приняли участие 61 пациент (Япония) с СД 2-го типа и острым коронарным синдромом. Уже в первый месяц лечение пиоглитазоном, в отличие от плацебо, приводило к быстрому и значительному улучшению уровня эхоплотности, по сравнению с исходным, и это дает основания полагать, что препарат, вероятно, оказывает раннее положительное стабилизирующее воздействие на нестабильные бляшки в сонной артерии. Эти эффекты коррелировали с изменениями в показателях воспалительных маркеров (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа – ФНО- α),

инсулинорезистентности и адинопектина. Кроме того, эти данные согласовывались с положительным эффектом, который отмечался в отношении маркеров нестабильности бляшек, о чем более детально речь будет идти ниже.

В последующем сведения о положительных сосудистых эффектах пиоглитазона поступали из исследований, в которых фиксировалось существенное снижение показателей повторного стеноза и реваскуляризации сосудов у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Таким образом, результаты одного только исследования PROactive дают основание говорить о положительном влиянии пиоглитазона на макроваскулярные явления при СД, что в дальнейшем получило дополнительные подтверждения, если рассматривать эти данные в совокупности со сведениями об антиатеросклеротическом действии пиоглитазона, о котором говорят результаты CHICAGO, PERISCOPE и других, несколько меньших исследований.

Вероятные механизмы, лежащие в основе положительного воздействия пиоглитазона на сердечно-сосудистую систему

Повышение чувствительности к инсулину и снижение уровня гиперинсулинемии

Известно, что нечувствительность к инсулину ассоциируется с ускоренными темпами прогрессирования атеросклероза и, по-видимому, является маркером риска и для ИМ, и для инсульта [7]. В механизмах влияния инсулинорезистентности на сосудистую систему, вероятно, участвуют как системные метаболические, так и провоспалительные нарушения, вызванные дисфункцией инсулинового сигнального каскада в других тканях (например, жировой ткани, ткани печени), либо же этот процесс является более прямым следствием нарушенного инсулинового каскада в самой сосудистой ткани.

При инсулинорезистентных состояниях основные проявления, видимо, возникают преимущественно из-за метаболического, противовоспалительного и антиатерогенного действия инсулина, которое нарушается во многих тканях организма, а не из-за его же митогенного, провоспалительного и проатерогенного эффектов, которые обычно не вовлекаются в процесс. Это состояние усугубляется ввиду последующей компенсаторной гиперинсулинемии, которая происходит по мере того, как организм пытается поддержать нарушающийся гликемический баланс, что, в свою очередь, приводит к избыточной стимуляции инсулиновых сигнальных путей. Такое воздействие может происходить параллельно с активацией сигнальных путей под действием системных провоспалительных стимулов на фоне инсулинорезистентности в других тканях, в которых происходит метаболизм [5].

Несмотря на то, что препараты из класса ТЗД обладают разнотипными, сложными и непересекающимися метаболическими эффектами, общая и определяющая их черта заключается в повышении чувствительности метаболических тканей к инсулину. Пиоглитазон, судя по всему, обладает селективным действием на инсулиновые сигнальные каскады. Существуют даже данные, свидетельствующие о том, что пиоглитазон способен ингибиро-

вать активность инсулина и, помимо этого, обладает также хорошо изученной способностью значительно снижать гиперинсулинемию (уровень инсулина как натощак, так и после приема пищи) у пациентов с СД 2-го типа, что соотносится с данными о его инсулин-сенситизирующем действии.

Повышение качества гликемического контроля

Будучи эффективным гипогликемическим препаратом, пиоглитазон способен снижать риск развития сосудистых заболеваний на микроуровне, которые обычно ассоциируются с гипергликемией. В исследованиях UKPDS, Kumamoto и недавно – в исследовании ADVANCE показано, что более жесткий контроль гликемии крови позволяет сократить риск развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии у пациентов с СД 2-го типа, причем с долгосрочным подтвержденным эффектом, который удерживается на протяжении десятилетий [8].

Несмотря на то, что эффект пиоглитазона в этом плане никогда напрямую в исследованиях не изучался, имеются данные из нескольких источников, которые дают основание говорить о положительном влиянии препарата на микроваскулярные осложнения, в частности – на замедление процесса прогрессирования нефропатии, которая сама по себе является независимым фактором риска развития ССЗ. Например, показано, что пиоглитазон снижает экскрецию альбумина с мочой у пациентов с СД 2-го типа на фоне как нормо-, так и микроальбуминурии, а при добавлении к лозартану при лечении пациентов с диабетической нефропатией способен замедлять процесс прогрессирования хронической почечной недостаточности [8].

Учитывая данные эпидемиологических исследований, связь между гликемией и макроваскулярными исходами очевидна, тем не менее, вероятное положительное влияние от снижения уровня глюкозы на макроваскулярные исходы пока остается недоказанным, особенно в свете известных исследований по изучению исходов у пациентов с СД. Так, в исследовании UKPDS была выявлена связь между гипергликемией и риском развития ИМ и инсульта, однако снижение риска ИМ (но не инсульта – его частота достоверно повышалась) не достигло статистически значимых показателей при сравнении интенсивного и менее интенсивного контроля глюкозы у пациентов со впервые диагностированным СД 2-го типа, хотя по истечении 10-летнего периода наблюдения по окончании исследования показатели достигли такой статистической разницы [5]. В то же время, интенсивная сахароснижающая терапия достоверно снижала частоту развития и темпы прогрессирования микроангиопатии – снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) приблизительно на 1% снижало риск развития микрососудистых осложнений на 25%.

Достоверное снижение риска ИМ, которое отмечалось в исследовании UKPDS среди пациентов с избыточной массой тела, получавших метформин, скорее всего, не зависело от контроля глюкозы. Правда, отмеченный результат по метформину основывается на оценке относительно небольшого числа пациентов (n=342; всего 8% от общего числа участников UKPDS) и не прослеживается в проспективных контролируемых исследованиях исходов. Фактически исследование UKPDS показало, что

интенсивный контроль гликемии снижает риск развития микрососудистых, но не макроаскулярных осложнений.

В другом исследовании – Kumamoto, в котором сравнивали интенсивный и стандартный режимы введения инсулина на протяжении 6 лет, объем выборки (110 пациентов) и количество отмеченных событий (n=6) были слишком небольшими для того, чтобы сделать четкие выводы о влиянии лечения на риск макроаскулярных явлений, хотя в группе интенсивного контроля отмечено меньше событий.

Интерпретация данных по гликемическому контролю и макроаскулярным исходам осложнилась еще больше ввиду полученных недавно новых данных – результатов исследований ADVANCE и ACCORD (Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при СД) [9]. В обоих исследованиях ACCORD и ADVANCE показано некоторое снижение риска макроаскулярных осложнений, которое было отмечено примерно спустя 5 лет, что видно при разделении в этой точке кривых Каплана–Мейер. Если совместить вышесказанное с результатами мониторинга пациентов по завершении исследования UKPDS, следует отметить, что все эти исследования показывают, что положительное воздействие от снижения уровня глюкозы на макроаскулярные последствия СД может выявляться лишь много лет спустя.

Несколько неожиданные результаты были получены на фоне еще более агрессивного и более быстрого достижения гликемического контроля в исследовании ACCORD – по существу, лечение в группе интенсивного контроля было приостановлено досрочно по причине значительного роста показателей смертности по всем причинам. И хотя был предложен ряд правдоподобных объяснений тех причин, которые могли привести к росту плохих исходов на фоне интенсивного гликемического контроля в исследовании ACCORD (в частности, более выраженная гипогликемия, больший набор массы тела, вынужденный прием большего количества специальных медикаментов и повышенный стресс у пациентов), ни одно из них на данный момент не подтверждается статистическими анализами.

В исследовании ADVANCE интенсивный гликемический контроль (который достигался при применении гликлазида) оказывал лишь незначительное положительное влияние на макроаскулярные исходы по сравнению с менее интенсивным контролем, даже несмотря на впечатляющее улучшение показателей HbA_{1c} (при том, что было продемонстрировано положительное влияние интенсивной терапии на частоту и тяжесть микроаскулярных осложнений, в частности нефропатии).

Несмотря на то, что PROactive не было исследованием по качеству контроля глюкозы (пациенты в группе плацебо также получали лечение согласно одним и тем же руководствам), добавление пиоглитазона в группе активного лечения приводило к значительному улучшению гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c} на 0,5% по сравнению с плацебо). Наиболее примечательным в результатах именно исследования PROactive является то, что положительные эффекты (например, для комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых явлений, ИМ и инсульт, которые были схожи с конечными точками в исследованиях ADVANCE и ACCORD) пиоглитазона проявились себя в течение трехлетнего периода проведения исследования (примерно через 12 месяцев).

Пиоглар®

пиоглитазон 15 мг, 30 мг

- Зменшення інсулінрезистентності та підвищення чутливості тканин до інсуліну
- Мінімальний ризик гіпоглікемії
- Застосування в монотерапії та в комбінації з іншими групами препаратів
- Зниження частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД типу II
- Потенціювання дії статинів*



Р.П.№ UA/3229/01/01, UA/3229/01/02 від 25.05.2010
Інформація для дипломованих спеціалістів медичної сфери,
Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату.

* Демидова Т.Ю., Титова О.И. Эффективность применения пиоглитазона у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с статинами. РМЖ 2006, том 14, №26. Третьяк М.Д. и др. Пероральний сахароснижувачістий препарат для лікування цукрового діабету 2-го типу: тактика і близькі перспективи. Здоров'я України №9, Осень, стр.11–12. Sprinkel R, Bettenberg DJ, Tan MH et al. Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline antihyperlipidemic medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). Am J Cardiol. 2009 Jul 15; 104 (2):234-9. Epub 2009 Jun 2.

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua

Представництво в Україні:
м. Київ, вул. Гришка, 3-а,
тел. (044) 492-82-18; факс: 492-82-19

Какие же эффекты пиоглитазона, кроме контроля гликемии и снижения инсулинорезистентности, могут влиять на динамику сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом?

По мнению большинства авторов, это, прежде всего, две большие группы факторов – улучшение атерогенного липидного профиля с достоверным повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и угнетение факторов, активизирующих воспаление. Об этих направлениях действия пиоглитазона речь пойдет в следующей публикации в журнале «Ліки України».

Ниже представлены другие вероятные факторы.

Жировая инфильтрация печени, независимо от всех классических факторов риска, инсулинорезистентности и наличия метаболического синдрома, с высокой долей вероятности ассоциируется с ранним атеросклерозом сонной артерии и наличием ССЗ [10]. По наблюдениям специалистов, пиоглитазон подавляет активное накопление эктопического жира, в частности интрапеченочного и мышечно-клеточного жира. Однако пока остается непонятным, связана ли каким-то образом способность пиоглитазона снижать содержание жира в печени и показатели маркеров жировой инфильтрации печени у пациентов с СД 2-го типа или неалкогольным стеатогепатитом с его же воздействием на прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистые явления [2, 10]. В одном недавнем исследовании показано, что пиоглитазон, вероятно, снижает накопление жира в миокарде.

Также пиоглитазон продемонстрировал небольшое, но значимое и устойчивое положительное влияние на артериальное давление, что, возможно, хотя бы отчасти объясняется именно сосудистым воздействием. Это особенно важно для снижения риска инсульта, поскольку артериальная гипертензия представляет собой наиболее важный фактор риска его развития [7].

В плане вопросов превентивной медицины интересным является тот факт, что гипогликемический препарат пиоглитазон, применяемый для терапии СД 2-го типа, одновременно обладает выраженной способностью предотвращать развитие СД в группах риска – пациентов с предиабетом. Так, исследователи из США (ученые из медицинского исследовательского центра университета штата Техас в городе Сан-Антонио – University of Texas Health Science Center in San Antonio) изучали возможность применения гипогликемического перорального препарата пиоглитазон для профилактики развития СД 2-го типа.

В исследовании принимали участие 602 человека в возрасте старше 18 лет с предиабетом. У всех испытуемых индекс массы тела (ИМТ) превышал показатель 25, что свидетельствовало о наличии у них избыточной массы тела либо ожирения. Участников разделили на две группы: экспериментальная группа получала пиоглитазон ежедневно в дозе 45 мг, контрольная группа – плацебо. У всех участников один раз в 3 месяца натошак определялся уровень глюкозы крови, один раз в год проводился скрининг на наличие СД с помощью теста на толерантность к глюкозе. Средний срок наблюдения участников составил 2,4 года. За этот период СД 2-го типа развился у 2,1% участников группы, получавшей пиоглитазон, и у 7,6% – в группе плацебо. При этом почти у половины

участников экспериментальной группы уровень глюкозы в крови снизился до показателей нормы, а в группе плацебо такой эффект наблюдался лишь у 28% пациентов. В дополнение к сказанному авторы отмечают, что в экспериментальной группе средние показатели артериального давления были ниже. Кроме того, у пациентов, получавших пиоглитазон, было обнаружено менее выраженное утолщение комплекса И/М сонных артерий.

По мнению авторов, полученные результаты имеют важное практическое значение, так как демонстрируют, что с помощью превентивного приема пиоглитазона можно значительно снизить количество потенциальных больных СД 2-го типа.

Таким образом, ССЗ на фоне СД представляют собой сложную и многофакторную проблему, потому установление связи между разнообразными метаболическими эффектами пиоглитазона и его воздействием на макроваскулярные исходы необходимо считать серьезной и значимой задачей. По имеющимся на данный момент сведениям пиоглитазон (в рекомендованных на сегодня дозах) замедляет прогрессирование атеросклероза в различных артериальных руслах (сонной и коронарной артериях). Свою роль в этом эффекте играет, вероятно, тот факт, что препарат оказывает выраженное воздействие на липиды, модуляцию субклинических воспалительных процессов, защиту функции эндотелия и ингибирование тромбогенеза.

Вероятное благотворное влияние пиоглитазона на факторы риска развития ССЗ, не считая гипергликемии, и макроваскулярные исходы необходимо изучать в контексте его общей гипогликемической эффективности и профиля безопасности. Не следует забывать, что пиоглитазон противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью (класс III–IV по функциональной классификации NYHA – в США и класс I–IV – в странах ЕС) в анамнезе ввиду его влияния на развитие отеков, которые могут отягчать или провоцировать обострение заболевания [11, 12]. Бесспорно, что отсутствует почва для спекуляций относительно возможного повышения риска развития кардиальных или церебральных макроваскулярных явлений на фоне лечения пиоглитазоном, а дополнительное количество случаев сердечной недостаточности у пациентов, получающих препарат, судя по всему, носит доброкачественный характер и не влияет на частоту макроваскулярных явлений или смертность [4, 13].

К другими важным факторам, требующим особого внимания, относится, например, тенденция к набору массы тела у некоторых пациентов и потенциальный риск возникновения переломов (в первую очередь, у женщин в постменопаузальный период) [11–13]. С другой стороны, крайне низкая склонность пиоглитазона провоцировать гипогликемию – как при монотерапии, так и в комбинированном лечении, может быть особенно актуальной для пациентов с высоким риском гипогликемии.

Однако следует помнить, что на сегодняшний день пиоглитазон показан для лечения гипергликемии при СД 2-го типа, но не прицельно для снижения риска атеросклероза и макроваскулярных осложнений [11]. Вместе с тем, в самых современных руководствах по лечению диабета указывается, что пиоглитазон обладает потенциалом для снижения риска макроваскулярных явлений. В одном блоке текущих руководств по ведению инсульта (составленных на базе рекомендаций Европейской организации

по борьбе с инсультом) авторы делают шаг вперед и активно поддерживают идею о применении пиоглитазона в качестве медикаментозной опции для лечения перенесших инсульт пациентов с СД 2-го типа (не нуждающихся в инсулине). Хотя все другие из имеющихся на данный момент руководства не пропагандируют назначение пиоглитазона, исходя исключительно из его благотворного воздействия на макроваскулярные осложнения. В этом контексте было бы неуместным рассматривать конкретные рекомендации по пиоглитазону как сердечно-сосудистому препарату. Однако, исходя из существующих данных, нельзя игнорировать тот факт, что пиоглитазон демонстрирует очевидную эффективность в снижении риска рецидива у пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе [3]. Вместе с тем, даже если не учитывать всяческое положительное воздействие препарата на сердечно-сосудистые исходы, практические врачи могут быть относительно спокойны в том, что пиоглитазон является безопасным препаратом в плане возможного влияния на развитие ССЗ и имеет один из самых изученных и, стало быть, предсказуемых профилей безопасности относительно сердечно-сосудистой системы из всех пероральных гипогликемических препаратов [4, 13].

Литература

- Campbell I.W. Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? // *Drugs*. – 2000. – Vol. 60. – P. 1017–1028.
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events) // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al. PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomized controlled trial // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299. – P. 1561–1573.
- Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis of randomized trials // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298. – P. 1180–1188.
- Razani B., Chakravarthy M.V., Semenkovich C.F. Insulin resistance and atherosclerosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 603–621.
- Xiang A.H., Hodis H.N., Kawakubo M. et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical Atherosclerosis in non diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 199. – P. 207–214.
- Ryder L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 88–136.
- Ryder R.E.J. Pioglitazone. An Agent Which Reduces Stroke, Myocardial Infarction and Death and is Also a Key Component of the Modern Paradigm for the Optimum Management of Type 2 Diabetes // *Br. J. of Diabetes and Vascular Disease*. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 113–120.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1212–1218.
- Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Actos (pioglitazone hydrochloride) U.S. prescribing information. – Deerfield, IL, USA, 2009.
- Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. Actos (pioglitazone hydrochloride) E.U. product information. – London, UK, 2009.
- Dormandy J., Bhattacharya M., van Troostenburg de Bruyn A.R. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive // *Drug Saf.* – 2009. – Vol. 32. – P. 187–202.

Продолжение статьи – в следующих номерах журнала.