

Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств

В.В. Салухов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.А. Ковалевская, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fiil-elena@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Тиазолидиндионы (ТЗД) представляют собой инсулиносенситайзеры – класс антидиабетических препаратов, которые, снижая инсулинорезистентность, убедительно улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Помимо сахароснижающего действия, представитель этого класса пиоглитазон в исследованиях демонстрирует дополнительные плейотропные эффекты, связанные со снижением артериального давления, уменьшением уровня провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, коррекцией дислипидемии и улучшением состояния сосудистой стенки. В соответствии с этими антиатерогенными и метаболическими эффектами пиоглитазон у пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями снижает частоту развития больших атеросклеротических событий в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (PROactive и IRIS), а также в метаанализах других опубликованных исследований пиоглитазона. Пиоглитазон уменьшает альбуминурию и протеинурию, смертность от всех причин и сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек. В других исследованиях прием пиоглитазона оказался ассоциирован с мобилизацией жира из печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени с улучшением ее функции и позитивным влиянием на фиброз. В настоящей статье также приведен анализ нежелательных явлений, которые были отмечены в ходе изучения пиоглитазона. Выявленные увеличение массы тела, отеки, переломы костей конечностей имеют редкую частоту встречаемости и дозозависимый характер. Действительно, при применении низких доз пиоглитазона (7,5–30 мг/сут) отношение «польза/риск» для препарата представляется чрезвычайно благоприятным. При этом польза от пиоглитазона со значимым улучшением сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов выше при вторичной, чем при первичной профилактике у пациентов как с СД2, так и с предиабетом/инсулинорезистентностью, скорее всего, за счет позитивного воздействия на атеросклероз.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, тиазолидиндионы, пиоглитазон, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;16(10):10–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent

Vladimir V. Salukhov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fiil-elena@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Thiazolidinediones are insulin sensitizers – a class of antidiabetic drugs that reducing insulin resistance, convincingly improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. In addition to glucose-reducing action, a representative of this class – pioglitazone in studies demonstrates other pleiotropic effects associated with a decrease in blood pressure, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines and prothrombotic factors, correction of dyslipidemia and improving the state of the vascular wall. In accordance with these anti-atherogenic and metabolic effects of pioglitazone in patients with confirmed cardiovascular diseases, he reduced the frequency of development of large atherosclerotic events in prospective randomized clinical studies (studies of PROactive and IRIS), as well as in meta-analyses of all published studies of pioglitazone. Pioglitazone reduces albuminuria and proteinuria, mortality from all causes and cardiovascular events in patients with diabetes and chronic kidney disease. In other studies, the intake of pioglitazone was associated with mobilization of fat from liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease with an improvement in its function and a positive effect on fibrosis. This article also provides an analysis of unwanted phenomena that were noted during the study of pioglitazone. The identified weight increase, swelling, bone fractures of the limbs, have a rare frequency of occurrence and dose-dependent nature. Indeed, when using low doses of pioglitazone (7.5–30 mg/day), the ratio of benefit/risk for the drug seems very favorable. At the same time, the benefits

of pioglitazone with a significant improvement in cardiovascular and cerebrovascular outcomes are higher with secondary than with primary prevention in patients with both 2TDM and prediabetes/insulin resistance, most likely due to positive effects on atherosclerosis.

Keywords: type 2 diabetes thiazolidinediones, pioglitazone, insulin resistance, CV outcomes

For citation: Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день реальное количество больных сахарным диабетом в России, по-видимому, составляет около 10 млн чел., если учесть результаты отечественного эпидемиологического исследования NATION, продемонстрировавшего, что у 54% пациентов сахарный диабет 2-го типа (СД2) не диагностирован [1]. Уже давно известно, что СД2 представляет собой комплексную метаболическую проблему, проявляющуюся не только гипергликемией, но и макроангиопатией с поражением сердечно-сосудистой системы, сосудов головного мозга и нижних конечностей, а также микрососудистыми осложнениями сосудов сетчатки глаз и почек и нервных проводящих путей [2]. Гипергликемия в большей степени ассоциирована с развитием микроангиопатии и не является ведущим фактором в формировании макрососудистых осложнений, которые стали основной причиной смертности у пациентов с СД2 [3, 4]. В течение длительного времени более приоритетным и эффективным воздействием было признано управление традиционными модифицируемыми факторами риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение), что значительно улучшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 [5]. Однако после результатов некоторых исследований сахароснижающих препаратов, показавших позитивное влияние на сердечно-сосудистые исходы, но не обусловленных контролем факторов риска, актуализировался поиск других причин. Такие результаты показали представители двух классов препаратов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Значительное уменьшение (на 14%) случаев достижения комбинированной конечной точки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий MACE (смерть от сердечно-сосудистых катастроф, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) под влиянием изучаемых препаратов было установлено в исследованиях EMPA REG OUTCOME (эмплаглифлозин) и CANVAS (канаглифлозин), где применялись иНГЛТ-2 [6, 7]. Вместе с тем достоверное снижение MACE было также продемонстрировано при применении аГПП-1 в исследованиях LEADER (лираглутид), SUSTAIN-6 (семаглутид), REWIND (дулаглутид) на 13, 26 и 12% соответственно [8–10]. Подобные результаты вдохновили и исследователей, и практических врачей сделать приоритетным направлением сахароснижающей терапии не столько контроль гликемии, который тем не менее остается одной из важнейших целей управле-

ния СД2, сколько кардио- и нефропротективные эффекты антидиабетических препаратов, позволяющие улучшить прогноз и продолжительность жизни пациентов. Это позволяет актуализировать и вернуть из временного забвения класс сахароснижающих препаратов, еще недавно широко применявшихся у пациентов с СД2, – тиазолидиндионов (ТЗД), влияющих на основное звено патогенеза – инсулинорезистентность (ИР).

В 1999 г. начал применяться один из препаратов этой группы росиглитазон в виде монотерапии и в комбинации с метформином и глимепиридом [11]. Проводимые исследования этого препарата подтверждали его высокую сахароснижающую эффективность, однако поначалу влияние росиглитазона на состояние сердечной системы не исследовалось [12]. В дальнейшем S.E. Nissen et al. провели ретроспективный метаанализ различных исследований, который показал, что применение росиглитазона значительно увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Важно отметить, что выводы, полученные в результате данного метаанализа, были основаны не на оценке исходных данных пациентов и учитывали относительно небольшое количество событий, что ставит под сомнение их обоснованность и статистическую достоверность [13].

Несмотря на это, после выхода публикации с данными проведенного метаанализа все препараты класса ТЗД стали вызывать опасения у клиницистов. Указание на патологическое влияние муроглитазара – двойного агониста PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) α и γ рецепторов, описанное теми же исследователями [14], на развитие сердечно-сосудистых катастроф, выявленных во II и III фазах клинического исследования (КИ), было ошибочно расценено как класс-эффект ТЗД, хотя по другим современным представителям этого класса таких данных получено не было.

Эта ситуация продолжалась долгое десятилетие, за которое получили распространение новые, безопасные и эффективные сахароснижающие средства. Вместе с тем доказанный ранее позитивный кардиопротективный и антиатерогенный эффект пиоглитазона – препарата группы ТЗД – был упущен из виду [15].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ТЗД являются единственной группой сахароснижающих средств, непосредственно влияющих на ИР. Они представляют собой селективные агонисты рецепторного аппарата PPAR- γ – синтетических лигандов ядерных γ -рецепто-

ров, относящихся к семейству транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов [16].

Активация PPAR-γ происходит в жировой ткани, в печени и скелетной мускулатуре (наиболее инсулинозависимые ключевые ткани, играющие решающую роль в углеводном и жировом обмене). Наряду с этим рецепторы данной группы обнаружены и в клетках крови, поджелудочной железе и т. п. В результате воздействия на ядерные рецепторы PPAR-γ происходит повышение активности генов – транспортеров глюкозы (GLUT) 1-го и 4-го типа, что в результате способствует лучшей утилизации глюкозы и восстановлению антилиполитических эффектов инсулина. Таким образом, восстанавливается чувствительность клеток инсулинозависимых тканей (печени, жировой ткани, поджелудочной железы и скелетной мускулатуры) к инсулину [17].

Одновременно с этим стимуляция рецепторов PPAR-γ в жировой ткани приводит к транскрипции генов, стимулирующих деление адипоцитов подкожной клетчатки. Вновь сформированные адипоциты активно захватывают свободные жирные кислоты (СЖК), приводя к значительному снижению их транспорта в клетки печени и скелетных мышц и в конечном счете способствуя поглощению липидов и накоплению триглицеридов (ТГ). Поглощенные жировой тканью СЖК тем самым изолируются от других инсулинозависимых тканей (печень, скелетные мышцы, поджелудочная железа), где их накопление ранее формировало нарушение инсулинового сигнала и развитие липотоксичности. Уменьшение липо- и глюкозотоксичности вследствие увеличения утилизации глюкозы клетками приводит к нормализации работы β-клеток поджелудочной железы [18].

ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И БИОМАРКЕРЫ

Сахароснижающее действие. Пиоглитазон, улучшая чувствительность к инсулину и вызывая торможение глюконеогенеза в печени, вызывает эффективное снижение пре- и постпрандиальной гликемии в среднем на 0,5–1,4% гликированного гемоглобина (HbA1c) с низким риском гипогликемий. Это сопровождается снижением уровня инсулина и С-пептида с улучшением функции β-клеток. Особенностью препарата является медленное начало действия, которое развивается от 2 нед. и достигает максимального эффекта через 2–3 мес.

Снижение артериального давления. Пиоглитазон вызывает небольшое, но устойчивое снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Величина снижения АД при применении пиоглитазона составляет около 3–5 мм рт. ст. после 12 мес. терапии и, по-видимому, обусловлена незначительным антагонистическим эффектом, который препарат оказывает на рецепторы к ангиотензину II. Кроме того, пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм регуляции АД и ночное снижение артериального давления [19].

Метаболические эффекты. Снижая ИР, пиоглитазон корректирует многие ассоциированные с ней состояния: уменьшает объем висцерального жира, включая содержание жира в печени, что сопровождается снижением про-

воспалительных факторов – фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка, интерлейкина-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и металлопротеиназы-9. Помимо этого, ТЗД способствуют снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, ассоциированного с воспалением и отражающего протромботическую активность. Уменьшение активности провоспалительных и протромботических факторов снижает выраженность хронического воспаления с одновременным улучшением функции эндотелия сосудов.

ТЗД также непосредственно активируют PPAR-γ в макрофагах, что приводит к экспрессии и миграции в жировую ткань репаративных макрофагов фенотипа M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, что уменьшает инфильтрацию жировой ткани, улучшает метаболизм адипоцитов и определяет дополнительный противовоспалительный эффект на тканевом уровне [20].

Ввиду того что пиоглитазон корректирует многие патологические звенья ИР, снижает липотоксичность и поглощение ТГ печенью, отмечено его положительное влияние на прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. Так, по данным многочисленных исследований установлено, что пиоглитазон последовательно уменьшает содержание жира в печени, тем самым предотвращая или обрывая неалкогольный стеатогепатит и даже обращая вспять развитие фиброзных изменений [21].

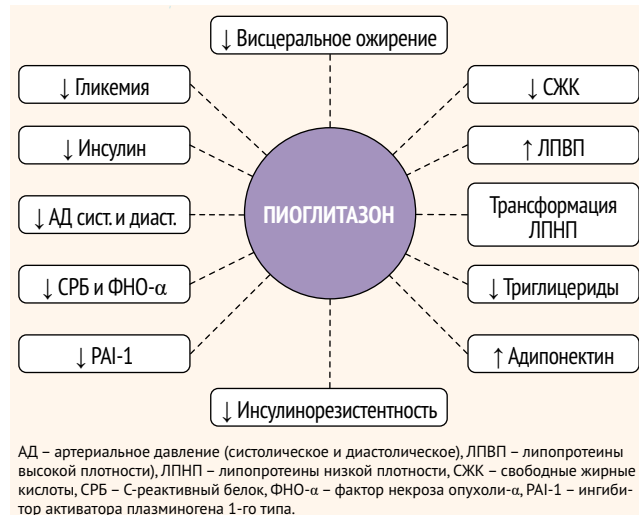
Антиатерогенное действие. Под воздействием ТЗД происходит выработка адипоцитами сигнальных молекул, называемых адипокинами, включающих, в частности, адипонектин, который обладает инсулиносенситизирующим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Последний эффект под влиянием пиоглитазона реализуется за счет увеличения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижения ТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем воздействие препарата на ЛПНП имеет свои особенности, поскольку снижение ЛПНП происходит за счет мелких и атерогенных более плотных частиц. Одновременно с этим происходит увеличение концентрации более крупных частиц ЛПНП, атерогенный эффект которых значительно менее выражен.

Таким образом, в целом антиатерогенное влияние пиоглитазона проявляется не только в виде снижения ТГ, повышения ЛПВП, увеличения поглощения СЖК адипоцитами, но и за счет снижения атерогенной фракции ЛПНП [16, 19]. Здесь уместно разделить представителей класса ТЗД, поскольку именно в антиатерогенном влиянии отмечены различия пиоглитазона и росиглитазона. Прямые сравнительные исследования продемонстрировали, что росиглитазон также приводил к увеличению уровня ЛПВП, однако, в отличие от пиоглитазона, стимулировал значимое увеличение ЛПНП и общего холестерина [22].

Таким образом, пиоглитазон обладает значительным количеством плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля гликемии, воздействуя на различные компоненты метаболического синдрома, что, по-видимому, может сказаться на улучшении прогноза пациентов (рис. 1) [20, 23, 24].

● **Рисунок 1.** Влияние пиоглитазона на факторы риска и биомаркеры [20, 23, 24]

● **Figure 1.** Effect of pioglitazone on risk factors and bio-markers [20, 23, 24]



КРУПНОМАСШТАБНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ОБСЕРВАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТААНАЛИЗЫ

Влияние пиоглитазона на липидный обмен и неконтролируемые сердечно-сосудистые факторы риска, а также противоречивые результаты исследований других препаратов данного класса послужили поводом для изучения кардиоваскулярной безопасности и различных аспектов его эффективности.

Исследование CHICAGO (толщина комплекса интим-медиа (ТКИМ) сонной артерии при атеросклерозе с использованием пиоглитазона) проводилось в течение 72 нед. при сравнении пациентов, принимавших пиоглитазон и глимепирид [25]. Первичной конечной точкой исследования было абсолютное изменение ТКИМ задней стенки правой и левой общих сонных артерий по сравнению с исходным уровнем. Изменение максимальной ТКИМ от исходного уровня до конечного визита было включено в качестве вторичной конечной точки. Доказано, что у пациентов с СД2 изменение ТКИМ не только значительно повышает прогноз риска сердечно-сосудистых событий, но и с течением времени коррелирует с их частотой [26]. Также были определены комбинированные клинические конечные точки: сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт и реваскуляризация коронарных артерий, каротидная эндартерэктомия / стентирование сонных артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности (СН).

Данное исследование также включало динамический контроль продолжительностью до 72 нед. после 3–6 мес. лечения в предыдущих исследованиях с использованием пиоглитазона [27].

В исследовании было продемонстрировано положительное влияние пиоглитазона на дислипидемию с повышением уровня ЛПВП и снижением уровня ТГ. Так, уровень

ТГ после 78 нед. наблюдения снизился на 13,5% в группе пиоглитазона и парадоксально увеличился на 2,1% в группе глимепирида (15,6%; 95% доверительный интервал (ДИ): 24,0–7,3%; $P = 0,001$). Средние исходные уровни ЛПНП составляли 113,8 (СО, 2,4) мг/дл (2,95 (СО, 0,062) ммоль/л) в группе пиоглитазона и 111,3 (СО, 2,4) мг/дл (2,88 (СО, 0,062) ммоль/л) в группе глимепирида. В конце исследования концентрация ЛПНП увеличилась на 5,8 и 1% в группах пиоглитазона и глимепирида соответственно: по-видимому, в случае с пиоглитазоном это произошло за счет неатерогенных фракций, к тому же эти изменения не были статистически значимыми ($P = 0,12$).

Само по себе улучшение липидного спектра косвенно могло способствовать улучшению ТКИМ. Также остается возможным, что ТЗД могут оказывать прямое благотворное влияние на стенку сосуда. На *рис. 2* [25, 28] показано изменение среднего значения ТКИМ задней стенки правой и левой общих сонных артерий от исходного уровня до 72-й недели. Исходное среднее значение ТКИМ составило 0,771 (SD 0,008) мм и 0,779 (SD 0,008) мм в группах пиоглитазона и глимепирида соответственно. Изменение по сравнению с исходным уровнем (заданная первичная конечная точка) в группе пиоглитазона составило $-0,001$ мм, а в группе глимепирида $+0,012$ мм. Таким образом, за 18 мес. у пациентов с СД2 пиоглитазон по сравнению с глимепиридом замедлил прогрессирование ТКИМ.

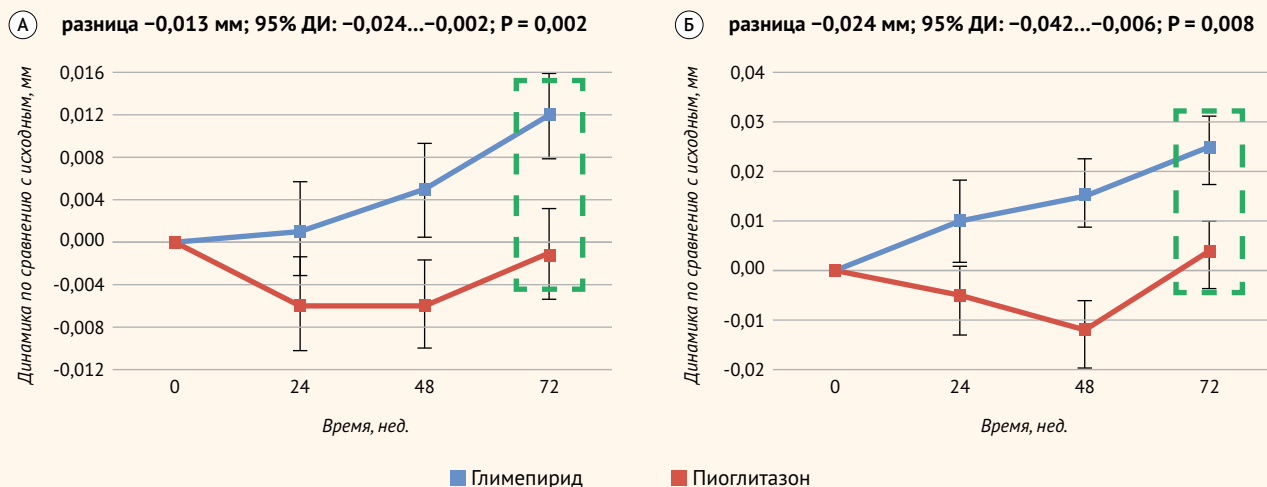
Положительный эффект пиоглитазона на ТКИМ у пациентов с СД2 согласуется с результатами исследования PERISCOPE (влияние пиоглитазона на регрессию внутрисосудистой сонографической коронарной обструкции, проспективная оценка), целью которого являлось трехлетнее сравнение эффективности двух альтернативных подходов: стратегии увеличения эндогенного инсулина (глимепирид) и стратегии повышения чувствительности к инсулину (пиоглитазон) у пациентов с СД2 и сопутствующей ишемической болезнью сердца.

В данном исследовании установлено положительное влияние пиоглитазона на липидный профиль: уровень ЛПВП увеличился по сравнению с исходным уровнем значительно больше в группе лечения пиоглитазоном по сравнению с глимепиридом ($p < 0,001$). По результатам исследования состоялось большее снижение концентрации ТГ по сравнению с исходным уровнем, чем в группе глимепирида, и высокочувствительного С-реактивного белка, что подтвердило более благоприятные эффекты в группе пиоглитазона по сравнению с группой глимепирида ($p < 0,001$ для обоих сравнений) [29].

В исследовании PERISCOPE первичный показатель эффективности, определенный как среднеквадратичное процентное изменение объема атеромы, увеличился на 0,73% (95% ДИ: 0,33–1,12) в группе пациентов, получающих глимепирид ($p < 0,001$ для изменения по сравнению с исходным уровнем), и снизился на 0,16% (95% ДИ: 0,57–0,25) в группе пиоглитазона ($P = 0,44$ для изменения по сравнению с исходным уровнем; между группами лечения, $P = 0,002$) (*рис. 3*) [29]. Анализ первичной конечной точки с поправкой на исходные различия в курении существенно не изменил результаты.

● **Рисунок 2.** Динамика средней (А) и максимальной (Б) толщины комплекса интима-медиа сонной артерии к 72-й неделе в исследовании CHICAGO (адаптировано из [25, 28])

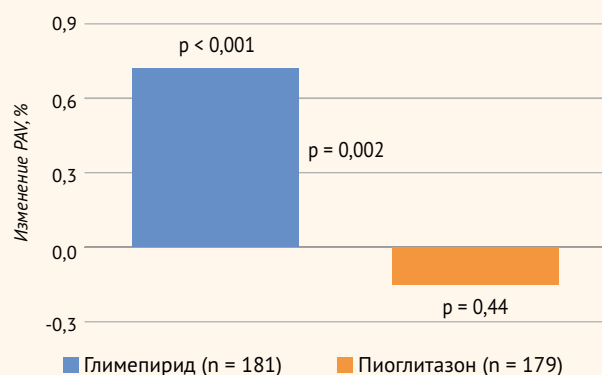
● **Figure 2.** Changes in mean (A) and maximum (B) carotid intima-media thickness by week 72 in the CHICAGO study (adapted from [25, 28])



426 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, терапия пиоглитазоном 15–45 мг или глимепиридом 1–4 мг.

● **Рисунок 3.** Изменение объема атеросклеротической бляшки (%) в исследовании PERISCOPE [29]

● **Figure 3.** Changes in atherosclerotic plaque volume (%) in the PERISCOPE study [29]



Примечание. PAV (Percent Atheroma Volume) – относительный объем атеросклеротической бляшки.

Полученные результаты подтверждают вывод, сделанный в исследовании CHICAGO: прием пиоглитазона улучшает состояние сосудов, не только снижая ТКИМ по сравнению с глимепиридом, но и существенно уменьшая объем атеросклеротической бляшки. Это позволяет предположить, что лечение пиоглитазоном по сравнению с глимепиридом может предотвратить прогрессирование атеросклероза у пациентов с СД2 в течение 18 мес. лечения. Пациенты, рандомизированные в группу пиоглитазона, показали более низкую скорость прогрессирования коронарного атеросклероза в широком спектре предварительно определенных и исследовательских подгрупп. Эти данные могут иметь важное значение для определения оптимальной стратегии ведения пациентов с СД2 и коронарным атеросклерозом.

Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была одинаковой в обеих группах лечения,

поскольку исследование не имело достаточной мощности для выявления различий в заболеваемости и смертности.

Точный механизм наблюдаемого антиатеросклеротического эффекта пиоглитазона остается неясным. Как и в других исследованиях, в данном КИ отмечено благоприятное влияние пиоглитазона на несколько биомаркеров, связанных с прогрессированием атеросклероза, включая увеличение на 16% уровня ЛПВП, а также существенное снижение уровня ТГ (15%) и С-реактивного белка (45%). По-видимому, важнейшим эффектом пиоглитазона является значительное снижение уровня инсулина в сыворотке крови натощак. ИР, приводящая к гиперинсулинемии, связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [30]. Таким образом, можно предположить, что инсулиносенсибилизирующая терапия дает независимые антиатеросклеротические преимущества по сравнению со стратегией лечения, вызывающей гиперинсулинемию.

Полученные результаты в значительной степени согласуются с данными исследования PROactive (проспективное КИ пиоглитазона при макрососудистых событиях) [15]. В этом исследовании было рандомизировано более 5000 пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которых разделили на 2 группы: принимающих пиоглитазон или плацебо в дополнение к существующей терапии. Целью исследования было выяснить, снижает ли пиоглитазон сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2, а также оценить безопасность и переносимость такого лечения.

Первичной конечной точкой было установлено время от рандомизации до смертности от всех причин, нефатального ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого коронарного синдрома, эндоваскулярного или хирургического вмешательства на коронарных артериях или артериях ног или ампутации бедра. Вторичными конечными точками были установлены время до первого случая смерти от любой причины, ИМ, ОНМК, сердечно-

сосудистая смерть и время до отдельных компонентов первичной комбинированной конечной точки.

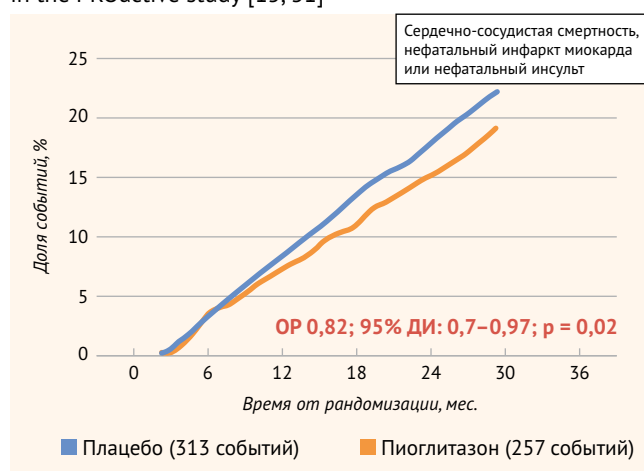
В результате проведенного исследования установлено, что значимого снижения относительного риска (ОР) первичной комбинированной конечной точки по сравнению с плацебо на фоне терапии не произошло: ОР 0,9; 95% ДИ: 0,8–1,02; $p = 0,095$. По-видимому, это связано с малообоснованным и чрезвычайно широким этиологическим и патофизиологическим выбором компонентов первичной точки.

Но вместе с тем при анализе вторичной конечной точки (рис. 4) [15, 31] в группе пациентов, принимавших пиоглитазон, вероятность достижения комбинированной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ, инсульт) была статистически значимо ниже на 18% по сравнению с группой плацебо.

Важно отметить, что последующий (post-hoc) анализ показал, что пациенты, принимавшие пиоглитазон, характеризовались на 28% снижением риска развития повторного фатального/нефатального ИМ и на 47% более низ-

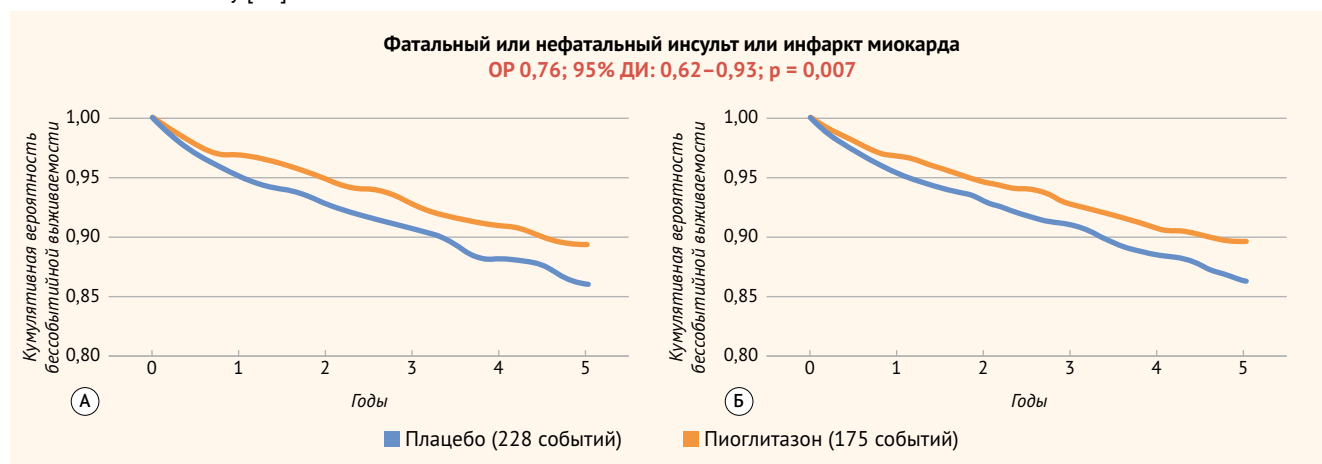
● **Рисунок 4.** Достижение вторичной конечной точки (MACE) в исследовании PROactive [15, 31]

● **Figure 4.** Achievement of the secondary endpoint (MACE) in the PROactive study [15, 31]



● **Рисунок 5.** Достижение первичной конечной точки (фатальные или нефатальные инсульт или инфаркт миокарда) у пациентов с инсулинорезистентностью в исследовании IRIS [35]

● **Figure 5.** Achievement of the primary endpoint (fatal or non-fatal stroke or myocardial infarction) in patients with insulin resistance in the IRIS study [35]



кой частотой развития повторного фатального/нефатального инсульта [32].

Несмотря на увеличение зарегистрированной СН у пациентов, принимающих пиоглитазон, в исследовании PROactive число смертей от данной причины было одинаковым в каждой группе, а частота госпитализаций по поводу СН составила 5,7 и 4,1% пациентов, получавших пиоглитазон и плацебо соответственно. Более того, ретроспективный анализ времени до развития события показал, что среди пациентов с серьезной СН риск последующей смерти, возникновения ИМ или инсульта был на 36% ниже в группе пиоглитазона в сравнении с группой плацебо [33].

Эффекты пиоглитазона изучались не только во влиянии на сердечно-сосудистые, но и на цереброваскулярные события у пациентов без явных нарушений углеводного обмена, что значительно расширяет наши представления об области применения ТЗД. Этой новой вехой изучения пиоглитазона стало исследование IRIS (терапия ИП после инсульта), основная цель которого заключалась в проверке гипотезы о том, что пиоглитазон снижает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов без СД2, у которых имелаась ИП наряду с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой [34].

ИП определялась по индексу HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), и при значении более 3,0 пациенты разделялись на равные группы: одна группа получала пиоглитазон, вторая – плацебо [35].

Первичной точкой были определены первый фатальный или нефатальный инсульт или фатальный или нефатальный ИМ. Заранее заданными вторичными исходами были инсульт; ИМ; комбинация инсульта, ИМ или СН, приводящая к госпитализации или смерти; смерть от любой причины; новые случаи СД2; снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. В результате проведенного исследования установлено, что пиоглитазон по сравнению с плацебо снижает ОР инсульта или ИМ (фатальных или нефатальных) на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,93; $p = 0,0075$) у пациентов с ИП, но без СД (рис. 5) [35].

Оценка вторичных конечных точек также показала позитивное влияние пиоглитазона, снижающего на 52% вероятность прогрессирования до СД2, по сравнению с группой плацебо – 73 (3,8%) против 149 (7,7%) (ОР 0,48; 95% ДИ 0,33–0,69; $P = 0,0001$) [36]. Пиоглитазон не оказывал значительного влияния на когнитивные функции пациентов по сравнению с плацебо.

Помимо крупных рандомизированных проспективных исследований, значительный объем данных был получен в обсервационных исследованиях реальной клинической практики, показавших очевидную пользу применения пиоглитазона в различных условиях и когортах пациентов [37].

Так, ретроспективный анализ 91 511 пациентов в базе данных общей практики Великобритании (GPRD), проводимый на протяжении 7,1 года, показал, что применение пиоглитазона приводило к снижению смертности от всех причин на 39% по сравнению с метформином [38]. В другом анализе этой базы у 27 457 пациентов, получающих метформин, добавление пиоглитазона ассоциировалось со значительным снижением смертности от всех причин (ОР 0,71) и комбинированной конечной точки смертности от всех причин или тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,75) [39]. В КИ, в котором сравнивали 56 536 пациентов с СД2, впервые принимавших пиоглитазон или инсулин, было установлено снижение смертности от всех причин на 67% в пользу пиоглитазона [40]. В мета-анализе 9 рандомизированных контролируемых исследований пиоглитазон статистически значимо снижал риск серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом (ОР 0,83) и предиабетом или ИМ (ОР 0,77) [41].

Примечательно, что положительный кардиопротективный эффект пиоглитазона во всех этих исследованиях наблюдался на фоне применения препаратов, имеющих убедительную доказательную базу по влиянию на сердечно-сосудистые заболевания, включая антигипертензивные и гиполипидемические препараты, антиагреганты, что свидетельствует о том, что пиоглитазон, подобно ИНГЛТ-2 и агПП-1, способен снижать остаточный сердечно-сосудистый риск.

Говоря о КИ, изучавших эффекты пиоглитазона, нельзя не упомянуть еще одно исследование сердечно-сосудистых исходов – открытое рандомизированное исследование TOSCA-IT с условно отрицательным результатом. В исследовании 3041 пациент с СД2 и субоптимальным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином наблюдался после назначения либо препаратов сульфонилмочевины, либо пиоглитазона в среднем 4,8 года. Поскольку только у 11% в анамнезе имелись сердечно-сосудистые заболевания, это была, по сути, популяция для изучения первичной профилактики интервенций. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт, срочная реваскуляризация коронарных артерий) достигалась с одинаковой частотой между двумя группами пиоглитазона (6,8%) против группы препаратов сульфонилмочевины (7,2%) (ОР 0,96, $p = 0,40$) [42]. Анализируя полученный нейтральный результат, важно отметить методологические ограничения

исследования, связанные с открытым (неослепленным) дизайном и досрочным прекращением участия пациентов в исследовании (либо частичное, либо полное, что составило около 30% пациентов), вероятно, из-за разногласий по поводу его безопасности, возникших в ходе исследования. Кроме того, частота сердечно-сосудистых событий, обусловленная выбранной «благополучной» когортой больных, оказалась весьма невысокой и составила 1,5 случая на 100 человеко-лет, что с учетом запланированной длительности исследования определило невысокую статистическую мощность для оценки эффективности интервенций. Эта проблема была скорректирована при повторном анализе протокола, в котором оценивались только те пациенты, которые продолжили прием изучаемого препарата до конца исследования. Здесь ОР достижения первичной конечной точки достиг уровня статической значимости и был ниже в группе пиоглитазона по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (ОР 0,67, $p = 0,03$), однако интерпретировать подобный результат вторичного анализа следует с осторожностью [2].

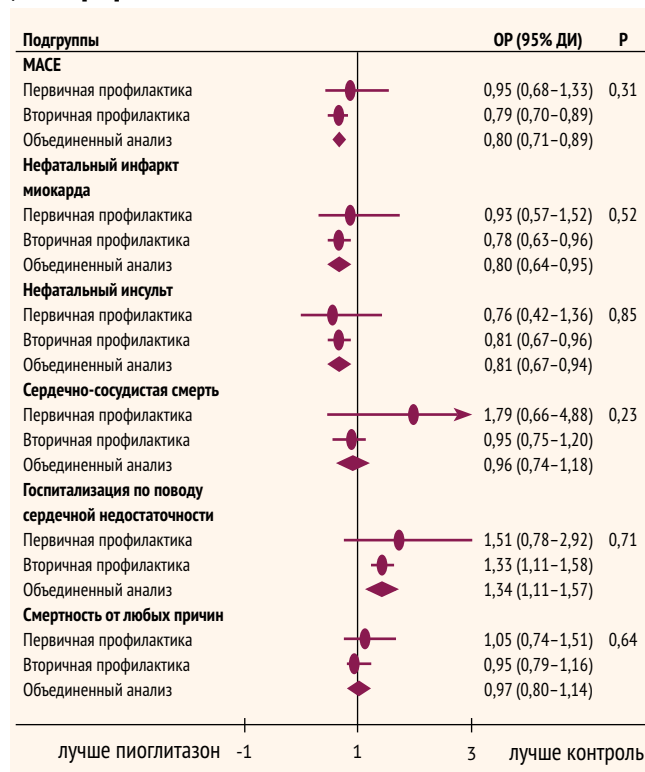
Пожалуй, особым событием, призванным пролить свет на вопрос приоритизации назначения пиоглитазона, стал самый масштабный на сегодня метаанализ, представленный в 2019 г. Y. Zhou et al. В него были включены 26 рандомизированных исследований с 19 645 участниками для оценки влияния пиоглитазона на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 или высоким риском его развития. Анализ подгрупп этого массива данных подтвердил статистически значимое 20%-е снижение ОР MACE. Аналогичное снижение риска наблюдалось для двух отдельных компонентов MACE: нефатального ИМ – на 20% и нефатального инсульта – на 19%, при этом оказав нейтральное влияние на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. У пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями и манифестной СН, напротив, применение пиоглитазона оказалось связано с увеличением риска госпитализаций на 33% (но не у пациентов с множественными факторами риска, где увеличение числа госпитализаций по поводу СН не достигло уровня значимости) (рис. 6) [43].

При оценке подгрупп кардиопротективные эффекты пиоглитазона были подтверждены как у пациентов с предиабетом (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,63–0,92), так и с СД2 (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,72–0,95). Интересно, что в субанализе при этом более высокая эффективность во влиянии на MACE была отмечена у пациентов, принимавших 30 мг пиоглитазона (ОР 0,36) по сравнению с 45 мг (ОР 0,82). Еще одним важным результатом данного метаанализа стало изучение воздействия пиоглитазона на почечные исходы, в результате которого выявлено значимое снижение альбуминурии на 18,5% по сравнению с плацебо [43].

Таким образом, большое количество доказательств – от клинических испытаний до обсервационных исследований – подтверждает, что польза от пиоглитазона выше при вторичной, чем при первичной профилактике у пациентов как с СД2, так и с предиабетом/ИР, скорее всего, за счет благоприятного воздействия на атеросклероз [2].

● **Рисунок 6.** Влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистые конечные точки [43]

● **Figure 6.** Effects of pioglitazone on cardiovascular endpoints [43]



ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Сегодня хорошо обоснован факт, что пациенты с СД2 и хронической болезнью почек (ХБП) относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, именно поэтому постоянно продолжается поиск лекарственных средств, способных улучшить прогноз таких больных.

В исследовании QUARTET при применении пиоглитазона был получен стойкий положительный эффект в отношении снижения альбуминурии (оцениваемой как отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи) [44]. В ретроспективном анализе PROactive было показано, что пациенты с ХБП стадии 3а и менее, получавшие лечение пиоглитазоном, значимо реже (–34%) достигали вторичной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальные ИМ или инсульт) (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,45–0,98), но такой ассоциации не наблюдалось среди пациентов с лучшей функцией почек [45].

В еще одном метаанализе, изучавшем влияние ТЗД на больных с ХБП и СД2, было получено значимое снижение альбумин-креатининового соотношения – на 24,8% (95% ДИ: –39,6...–10,0), вызванное их применением [46].

В ретроспективном анализе S. Brunelli et al., включившем в себя 5290 диализных пациентов с СД, продемонстрировано заметное снижение – на 35% – ОР смертно-

сти от всех причин (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,48–0,87) у пациентов, получавших ТЗД [47]. Снижение риска смертности от всех причин было еще более выраженным (–47%) у тех больных, которые получали ТЗД без инсулина (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,31–0,89; $P < 0,02$), но при комбинации ТЗД с инсулином их протективный эффект исчезал (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,43–1,55).

Таким образом, использование ТЗД способствует снижению альбуминурии у больных СД2 и ХБП, а также приводит к улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у этой когорты пациентов. Важно отметить, что, несмотря на положительные эффекты, пиоглитазон следует применять с особой осторожностью при ХБП 4-й и 5-й стадии из-за риска развития СН, а также задержки воды и натрия.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Увеличение массы тела. В проведенных КИ не только изучались эффективность и кардиобезопасность, но и рассматривались побочные эффекты пиоглитазона. На фоне терапии ТЗД часто наблюдается прибавка массы тела, которая составляет по разным источникам от 2,30 до 4,25 кг в течение 1 года и зависит от дозы [48]. Если учесть, что ожирение является существенным фактором риска развития ИР, важно детализировать причины увеличения массы тела при применении пиоглитазона [49]. Механизм набора массы тела объясняется как стимуляцией рецепторов PPAR-γ в гипоталамусе, вследствие чего повышается аппетит, так и одновременной активацией адипогенеза в клетках жировой ткани. При этом важно отметить, что адипогенез после активации пиоглитазоном рецепторов PPAR-γ и усиления дифференцировки преадипоцитов происходит за счет производства малых инсулиночувствительных адипоцитов [50]. Это сдвигает популяции жировых клеток от больших инсулинорезистентных в пользу небольших чувствительных к инсулину адипоцитов с одновременным перераспределением жира из висцеральных и эктопированных депо в подкожные. Конечным результатом становится более благоприятное распределение жира в подкожных депо, где он является более метаболически доброкачественным и не продуцирует провоспалительные адипокины и атерогенные липидные метаболиты, усугубляющие ИР. Это объясняет тот факт, что чем больше увеличение массы тела на фоне приема ТЗД, тем больше улучшаются чувствительность к инсулину и функция β-клеток, а также больше снижается HbA1c. Неслучайно увеличение массы тела, а не ее потеря оказалось связано с увеличением выживаемости в исследовании PROactive [51].

У пациентов с СД2, получавших пиоглитазон в течение 3–6 лет, не наблюдалось специфических побочных эффектов увеличения жировой массы. Увеличение массы тела дозозависимо и может быть сведено к минимуму назначением пиоглитазона в дозе, не превышающей 30 мг/сут, при которой наблюдается 80%-й глюкозоснижающий эффект. Примечательно, что повышение

физической нагрузки на фоне приема ТЗД снижает побочные эффекты и улучшает положительные свойства этой группы сахароснижающих препаратов [2, 48].

Формирование отеков. Помимо адипогенеза, увеличение массы тела может определять и задержка жидкости, вызываемая приемом ТЗД у части пациентов. Действительно, при использовании пиоглитазона в качестве монотерапии отеки наблюдаются у 5–10% пациентов, и, как и прибавка массы тела, зависят от дозы [51]. Механизм появления отеков обусловлен двумя факторами: периферической вазодилатацией и повышением инсулиностимулированной реабсорбции натрия в почках, приводящей к задержке жидкости и гиперволемии. Можно предположить, что снижение сосудистого тонуса и вазодилатация, вызываемые ТЗД, являются более доминирующей причиной, чем задержка и нарастание натрия, поскольку увеличение его общего содержания не снижает стойкие антигипертензивные эффекты пиоглитазона [2, 20].

У участников исследования PROactive с диагностированной СН не наблюдалось увеличения сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами, получавшими плацебо [15]. В исследовании IRIS частота СН также не росла, хотя у этой когорты цереброваскулярных пациентов было меньше случаев ишемической болезни сердца, чем у участников PROactive [35]. Существенным обстоятельством является то, что пиоглитазон не оказывает явного негативного влияния на функцию левого желудочка и улучшает диастолическую дисфункцию. Тем не менее пиоглитазон не следует использовать у пациентов с СД2 и симптомами СН, поскольку это может привести к клиническому ухудшению СН [52]. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать своему врачу о пастозности и отеках стоп и лодыжек или об одышке. Устранить возникшую задержку жидкости следует снижением дозы пиоглитазона и (или) назначением диуретиков, действующих в дистальных канальцах нефрона, такими как спиронолактон или триамтерен [53].

Переломы костей. В результатах проведенных КИ сообщалось об увеличении частоты переломов костей у лиц с СД2, получавших ТЗД. Переломы были связаны с травмой, возникали в основном у женщин в постменопаузе и локализовались в дистальных отделах трубчатых костей конечностей. Избыточный риск переломов составляет 0,8 переломов на 100 пациенто-лет (1,9 против 1,1 в группе пиоглитазона по сравнению с контролем) [54]. Таким образом, рекомендуется назначать с осторожностью или избегать назначения пиоглитазона у лиц с высоким риском переломов, включая прежде всего женщин в постменопаузе с остеопорозом или женщин с переломами в анамнезе [2].

Что же касается риска развития рака мочевого пузыря, то первоначальные сообщения о повышении его частоты не подтвердились, однако клинические фармакологи рекомендуют не использовать пиоглитазон у пациентов с СД2 и активным раком мочевого пузыря или раком мочевого пузыря в анамнезе [2].

Очевидно, что описанные нежелательные явления ни в коей мере не снижают ценности тех выдающихся результатов по снижению сердечно-сосудистых событий, которые могут быть достигнуты в результате уменьшения ИР, и пиоглитазон должен широко использоваться для снижения кардиоваскулярного риска у целевых больных СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере того как мы переходим к новой, основанной на доказательствах эре лечения СД2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, крайне важно, чтобы выбираемые методы лечения не только улучшали гликемический контроль, но и позитивно влияли на прогноз пациентов.

В этом смысле определенно назрела необходимость в терминологическом и идеологическом разделении всех классов препаратов для лечения СД2 на сахароснижающие и антидиабетические. К первым сегодня следует отнести препараты с изолированным сахароснижающим действием без значимого влияния на кардиоренометаболический континуум (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инсулин). К антидиабетическим препаратам в настоящее время следует отнести лекарственные средства с разнообразными плейотропными эффектами и убедительным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы (иНГЛТ-2, агППП-1).

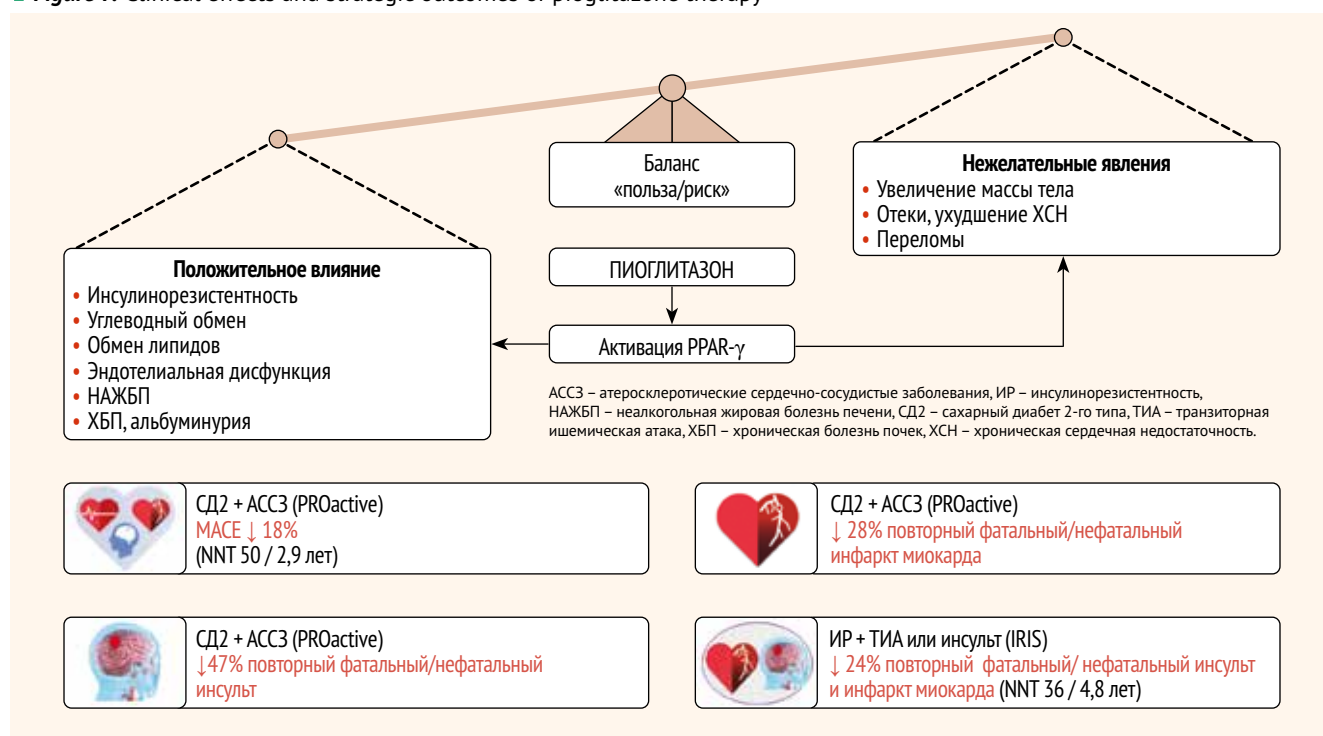
Совершенно очевидно, что пиоглитазон является антидиабетическим препаратом, поскольку в результате многочисленных рандомизированных КИ установлено, что его применение значимо снижает кардиоваскулярный риск и приводит к выраженному антиатеросклеротическому эффекту (*рис. 7*) [16–18].

Хотя использование пиоглитазона до сих пор сопровождается некоторыми предубеждениями, проведенные рандомизированные КИ показывают, что величина снижения МАСЕ, полученная на фоне терапии этим препаратом, сравнима с эффектом, наблюдаемым при применении таких более новых средств, как иНГЛТ-2 и агППП-1 (и более дорогих – как для пациента, так и для системы здравоохранения). Именно поэтому сегодня в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) ТЗД следуют 3-й линией за упомянутыми инновационными классами препаратов для пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском. При этом пиоглитазон остается единственным доступным инсулиносенситайзером, оказывающим мощное благотворное влияние на функции β -клеток и многие компоненты метаболического синдрома.

Нечастые нежелательные явления, связанные с механизмом действия ТЗД, необходимо учитывать при назначении пиоглитазона и в случае их манифестации и устранять за счет снижения дозы или комбинации с другими препаратами (диуретики, иНГЛТ-2, агППП-1).

Таким образом, пиоглитазон – высокоэффективный антидиабетический препарат, обладающий комплексным воздействием на кардиоваскулярные и метаболические

● **Рисунок 7.** Клинические эффекты и стратегические результаты при применении пиоглитазона
 ● **Figure 7.** Clinical effects and strategic outcomes of pioglitazone therapy



факторы риска и с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, что требует пересмотра его роли в терапевтическом арсенале и активного практического применения.

В Российской Федерации зарегистрирована фиксированная комбинация пиоглитазона с алоглиптином – ингибитором дипептидилпептидазы-4 (препарат Инкресинк),

позволяющая комплексно управлять СД2 с воздействием на большое количество патогенетических звеньев заболевания с низким риском гипогликемий и однократным приемом 1 раз в сутки.

Поступила / Received 18.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2022
 Принята в печать / Accepted 06.05.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10. М.; 2021. 222 с.* Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. (eds.). *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Issue 10. Moscow; 2021. 222 p.* (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):133–143. <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
- Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2019;(4):6–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>. Salukhov V.V., Romashevsky B.V. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(4):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.
- Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459–502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. <https://doi.org/10.14341/DM8216>. Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- 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(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
- Chao L., Marcus-Samuels B., Mason M.M., Moitra J., Vinson C., Arioglu E. et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1221–1228. <https://doi.org/10.1172/JCI11245>.
- 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(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
- Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J. Effect of rosiglitazone on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2005;294(20):2581–2586. <https://doi.org/10.1001/jama.294.20.joc50147>.
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).

16. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Пиоглитазон в лечении сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ*. 2010;18(23):1423–1428. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Pioglitazon_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2go_tipa. Ametov A.S., Sokareva E.V. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2010;18(23):1423–1428. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Pioglitazon_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2go_tipa.
17. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>. Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
18. Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>. Pesheva E.D., Fadeev V.V. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>.
19. Nesti L., Tricò D., Mengozzi A., Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>.
20. Schernthaner G., Currie C.J., Schernthaner G.H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(2 Suppl.):S155–161. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2031>.
21. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
22. Deeg M.A., Buse J.B., Goldberg R.B., Kendall D.M., Zagar A.J., Jacober S.J. et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2458–2464. <https://doi.org/10.2337/dc06-1903>.
23. Hurren K.M., Dunham M.W. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):131–133. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100>.
24. Consoli A., Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):967–977. <https://doi.org/10.1111/dom.12101>.
25. Вербовой А.Ф. *Метаболический синдром*. Самара: Волга-Бизнес; 2010. 48 с. Verbovoy A.F. *Metabolic syndrome*. Samara: Volga-Business; 2010. 48 p. (In Russ.)
26. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A., Karter A.J., O'Leary D.H., Haffner S.M. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1035–1041. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.00000727273.67342.6D>.
27. Satoh N., Ogawa Y., Usui T., Tagami T., Kono S., Uesugi H. et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2493–2499. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2493>.
28. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T., D'Agostino R.B. Sr et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>.
29. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K., Nesto R., Kupfer S., Perez A. et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
30. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>.
31. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008;155(4):712–717. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.029>.
32. Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772–1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>.
33. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G., Skene A.M., Massi-Benedetti M., Yates J. et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30(11):2773–2778. <https://doi.org/10.2337/dc07-0717>.
34. Viscoli C.M., Brass L.M., Carolei A., Conwit R., Ford G.A., Furie K.L. et al. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *Am Heart J*. 2014;168(6):823–829.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.016>.
35. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>.
36. Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H., Furie K.L., Gorman M., Lovejoy A.M. et al. Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1684–1692. <https://doi.org/10.2337/dc16-0798>.
37. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linder M. et al. Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000481. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000481>.
38. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V., Little M.P., Millett C.J., Ng A. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMI*. 2009;339:b4731. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>.
39. Morgan C.L., Poole C.D., Evans M., Barnett A.H., Jenkins-Jones S., Currie C.J. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4605–4612. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3034>.
40. Yang J., Vallarino C., Bron M., Perez A., Liang H., Joseph G., Yu S. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(11):2223–2231. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.941054>.
41. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMI Open*. 2017;7(1):e013927. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>.
42. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multi-centre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–897. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0).
43. Zhou Y., Huang Y., Ji X., Wang X., Shen L., Wang Y. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz252. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>.
44. Schernthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B., Hanefeld M., Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6068–6076. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>.
45. Schneider C.A., Ferrannini E., Defronzo R., Schernthaner G., Yates J., Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182–187. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060678>.
46. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Georgianos P.I., Saratzis A.N., Lasaridis A.N. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):835–847. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.013>.
47. Brunelli S.M., Thadhani R., Ikizler T.A., Feldman H.I. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int*. 2009;75(9):961–968. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.4>.
48. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>. Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A., Minakov A.A. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
49. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142–149. <https://doi.org/10.14341/omet12707>. Verbovoy A.F., Verbodaya N.I., Dolgikh Yu.A. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12707>.

50. Smith S.A. Central role of the adipocyte in the insulin-sensitising and cardiovascular risk modifying actions of the thiazolidinediones. *Biochimie*. 2003;85(12):1219–1230. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2003.10.010>.
51. Doehner W., Erdmann E., Cairns R., Clark A.L., Dormandy J.A., Ferrannini E., Anker S.D. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>.
52. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., Martinez S., Merovci A., Cersosimo E. et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1530–1536. <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>.
53. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V., Grundy S.M., Horton E.S. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation*. 2003;108(23):2941–2948. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E>.
54. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(7):759–771. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x>.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Ковалевская Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6229-1315; fiil-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; fiil-elena@yandex.ru