

Эффективность и безопасность пиоглитазона (Актос™) в качестве монотерапии и в комбинации с глибенкламидом или метформинном у пациентов с сахарным диабетом типа 2

М.В. Шестакова, М.И. Балаболкин, М.Б. Анциферов, А.Ю. Майоров, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова, Н.Н. Бревнова, И.В. Науменкова, Н.В. Зайцева, Л.В. Цибина¹, И.И. Дедов

*ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва
Эли Лилли Восток С.А.¹*

Сахарный диабет (СД) типа 2 представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена. При СД типа 2 имеется два основных дефекта: инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток. В последней этиологической классификации нарушений гликемии указывается, что СД типа 2 может быть с преобладанием дефектов секреции инсулина или с преобладанием инсулинорезистентности [6]. У большинства больных СД типа 2 ухудшение тканевой чувствительности к инсулину представляет собой первичный (наследуемый) дефект [1]. Если β -клетки неспособны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина, чтобы преодолеть инсулинорезистентность, развивается гипергликемия. Такая последовательность событий характерна как для больных с ожирением, так и для больных с нормальной массой тела. Но у некоторых больных СД типа 2 первичный дефект может возникать на уровне β -клеток и манифестировать в виде нарушения секреции инсулина. Больные такого типа встречаются гораздо реже и в основном представлены лицами с нормальной массой тела. Однако для возникновения значительного нарушения толерантности к глюкозе должны быть представлены оба механизма.

Инсулинорезистентность является центральным механизмом эволюции СД типа 2 и генерализованного метаболического синдрома в целом [4, 7, 10]. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как гипертония и дислипидемия, вносящими существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца [14, 20], поэтому для уменьшения риска развития осложнений необходимо не только достижение компенсации углеводного обмена, но и комплексная коррекция остальных метаболических нарушений [23]. Таким образом, актуальным является внедрение новых подходов в терапии пациентов с СД типа 2, направленных на снижение

инсулинорезистентности периферических тканей.

Традиционно лечение СД типа 2 начинают с монотерапии препаратами сульфонилмочевины или метформинном и только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин. Такая тактика приводит к тому, что достаточно большая часть больных постоянно находится в состоянии неудовлетворительной компенсации. Логичным представляется интенсивное терапевтическое воздействие как можно в более ранние сроки одновременно на оба патогенетических звена, вызывающих гипергликемию. К тому же комбинированная терапия создает меньший риск возникновения тяжелых побочных эффектов, чем высокие дозы одного препарата.

В настоящий момент среди препаратов, способных снижать инсулинорезистентность жировой и мышечной тканей, особый интерес представляет новая группа препаратов — тиазолидиндионы или сенситайзеры. Первым препаратом из этой группы, зарегистрированным в России для лечения пациентов с СД типа 2 в качестве монотерапии, а также в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином, является пиоглитазона гидрохлорид (Актос, Эли Лилли, США).

Соединения этого класса выступают в роли агонистов специфических ядерных гамма-рецепторов (PPAR- γ): активируемые пролифератором пероксисом гамма-рецепторы. PPAR- γ рецепторы обнаруживаются в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация PPAR- γ рецепторов модулирует транскрипцию ряда генов, связанных с передачей эффектов инсулина на клетки и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов [13, 19]. Как и другие представители данного класса препаратов, актос не увеличивает влияния на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Это приводит к улучшению гликемического контроля у пациентов с

СД типа 2 при низком риске развития гипогликемии [2, 16-18, 21]. Помимо снижения уровня гликемии, улучшение чувствительности тканей к инсулину благоприятно влияет на липидный профиль (повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение содержания триглицеридов).

В 2001-2002 гг. в России было проведено открытое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование «Применение препарата актос (пиоглитазона гидрохлорид «Эли Лилли», США) для лечения пациентов с СД типа 2». Его цель заключалась в оценке эффективности и безопасности пиоглитазона гидрохлорида (ПНО) в качестве монотерапии и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП), такими как глибенкламид или метформин, у пациентов с СД типа 2.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 3 исследовательских центрах на базе отделений ЭНЦ РАМН в соответствии с принципами качественной клинической практики (GCP).

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности ПНО в качестве монотерапии и в комбинации с ПСП (сульфонилмочевина или метформин) у пациентов с СД типа 2 по изменению уровней гликированного гемоглобина HbA1c (первичный параметр эффективности) и глюкозы плазмы натощак (ГПН, вторичный параметр эффективности). Кроме того, оценивался профиль липидов в начале и в конце исследования (липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды и общий холестерин).

Влияние терапии ПНО на инсулинорезистентность и функциональную активность β -клеток (ФАБ) оценивали с помощью математической модели НОМА (Homeostasis Model Assessment) [15]. Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и ФАБ проводилось по следующим формулам:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ИРИ (мкЕД/мл)} \cdot \text{ГПН (ммоль/л)}}{22,5};$$

$$\text{ФАБ} = \frac{\text{ИРИ (мкЕД/мл)} \cdot 20}{\text{ГПН (ммоль/л)} - 3,5},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГПН — глюкоза плазмы натощак.

Всего планировалось включить 90 пациентов обоего пола старше 35 лет, страдающих СД типа 2 и имеющих уровень HbA1c в пределах 7-11%, по 30 пациентов в каждом исследовательском центре. При этом 10 пациентов должны были получать монотерапию ПНО и 20 пациентов комбинированную терапию (ПНО + глибенкламид или метформин) в соотношении 1:1, которое поддерживалось самостоятельно в исследовательских центрах. В группу монотерапии включались пациенты, которые до этого находились на диетотерапии и не получали ПСП, или пациенты, у которых ПСП были отменены по какой-либо причине как минимум за 1 мес. до начала исследования. В группу комбинированной терапии включались пациенты, получавшие один из ПСП (глибенкламид или метформин), но не имевшие удовлетвори-

тельного гликемического контроля. ПНО назначали всем пациентам, как в группе монотерапии, так и в группе комбинированной терапии, в дозе 30 мг один раз в сутки, независимо от приема пищи. Продолжительность периода активной терапии ПНО в обеих группах составила 3 мес.

Критериями исключения являлись: индекс массы тела (ИМТ) $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ и более, наличие поздних осложнения СД в тяжелой форме, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания почек и печени, анемия, сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA, ВИЧ-инфекция, аллергия на глитазоновые препараты, злокачественные новообразования и другие заболевания и состояния, способные затруднить оценку эффективности и безопасности.

Для анализа эффективности использовали данные пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели хотя бы одну оценку эффективности (HbA1c) после исходного уровня. Кроме того, был подсчитан процент больных, достигших различных уровней гликемического контроля: 1-й — HbA1c < 7%, 2-й — HbA1c = 7-9% и 3-й — HbA1c > 9%.

Для анализа безопасности использовались данные пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. Анализ безопасности включал в себя описание нежелательных явлений, анализ жизненно важных показателей и лабораторных параметров: биохимические показатели крови (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровень креатинина), клинический анализ крови, клинический анализ мочи. Кроме того, проводилась оценка частоты и тяжести гипогликемических эпизодов, периферических отеков, изменения массы тела пациента.

Замещение пропущенных данных не проводилось. Описательная статистика представлена для всех визитов, а также для изменения относительно исходного визита. Все данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. Достоверность изменения проверялась с использованием парного t-критерия Стьюдента либо знакового критерия Вилкоксона в зависимости от типа распределения.

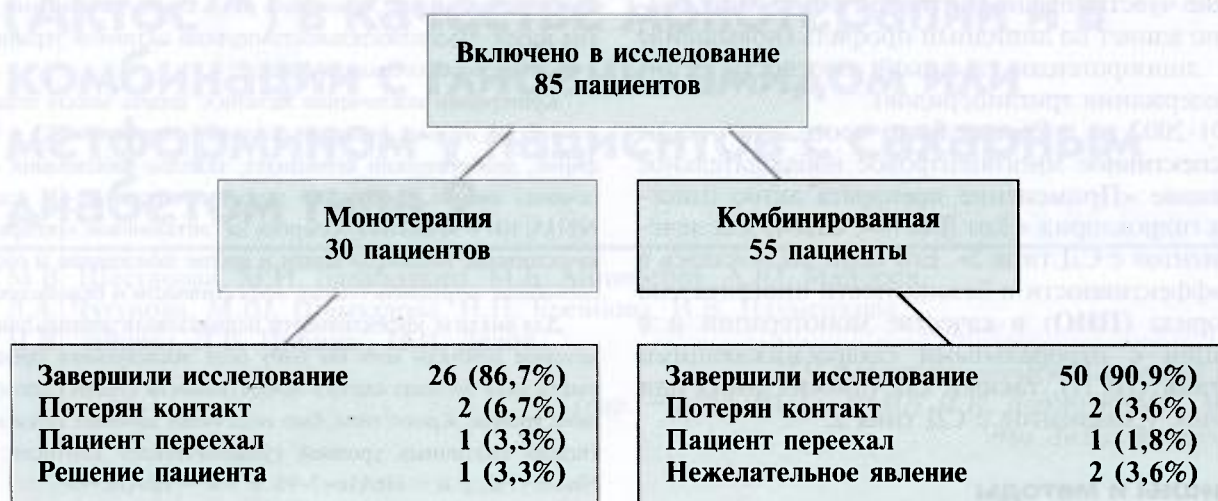
Проводилось также сравнение подгрупп комбинированной терапии (ПНО+глибенкламид и ПНО+метформин) по показателям эффективности и лабораторным параметрам. Для этого использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с включением эффектов центра, подгруппы, а также их взаимовлияния.

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 85 пациентов: в группу монотерапии — 30 (35,3%) пациентов, в группу комбинированной терапии — 55 (64,7%) пациентов. За время исследования по разным причинам выбыло 9 (10,6%) пациентов: 4 (13,3%) в группе монотерапии и 5 (9,1%) в группе комбинированной терапии. Распределение пациентов по лечебным группам и числу выбывших пациентов представлено на схеме.

Всего в популяцию для анализа эффективности был включен 81 пациент: 28 из группы монотерапии и 53 из группы комбинированной терапии. Из анализа эффективности были исключены 4 (4,7%) пациента, так как у них отсутствовали оценки эффективности

Распределение пациентов по группам терапии и число выбывших пациентов



после исходного уровня. Распределение пациентов по группам терапии, демографическим данным, длительности заболевания, массе тела и ИМТ, а также показателям гликемического контроля, представлено в табл. 1. Как видно из приведенных данных, группы были сравнимы по возрасту, ИМТ, HbA1c и ГПН. В обеих терапевтических группах женщин было больше, чем мужчин: соотношение 19/9 (67,9/32,1%) в группе монотерапии и 38/15 (71,7/28,3%) в группе комбинированной терапии. Исходно продолжительность СД типа 2 у пациентов, включенных в группу монотерапии, была меньше по сравнению с группой комбинированной терапии. В среднем она составила 1,7±2,2 года в группе монотерапии и 4,8±3,7 года в группе комбинированной терапии.

Влияние на показатели гликемического контроля, ИРИ и индексы НОМА

После 3-месячной терапии ПИО было зарегистрировано улучшение показателей гликемического контроля во всех группах терапии (табл. 2). Так, в группе монотерапии статистически достоверно снизился уровень HbA1c на 1,3±1,2% (с 8,6±1,4 до

7,3±1,2%), уровень ГПН на 1,6±2,2 ммоль/л (с 10,2±2,8 до 8,6±2,2 ммоль/л) и показатель НОМА-IR на 3,2±5,4 (с 10,6±6,4 до 7,4±3,8). Кроме того, наблюдалось увеличение ФАБ на 9,7±60,4 и снижение уровня ИРИ на 4,1±12,2 мкЕд/мл, однако данные изменения не были статистически значимыми. В группе комбинированной терапии статистически достоверно снизился уровень HbA1c на 0,8±0,8% (с 8,4±1,2 до 7,6±1,1%), уровень ГПН на 1,7±2,3 ммоль/л (с 9,9±2,7 до 8,2±2,0 ммоль/л), значение НОМА-IR на 3,7±5,7 (с 9,3±5,9±6,4 до 5,6±2,9) и уровень ИРИ на 5,5±9,9 мкЕд/мл (с 20,8±11,4 до 15,3±6,4 мкЕд/мл). Отмечалось увеличение ФАБ и в данной группе пациентов на 3,0±44,6, но оно также не было статистически достоверным. Анализ подгрупп комбинированной терапии показал, что в обеих подгруппах наблюдалось статистически достоверное снижение уровня HbA1c, ГПН, НОМА-IR и ИРИ, при этом не отмечалось статистических различий между подгруппами по всем анализируемым показателям в конце терапии (табл. 3).

Схожие результаты были получены и в предшествующих международных исследованиях по оценке

Таблица 1

Показатели спектрального анализа ЛДФ-граммы у пациентов с нарушениями углеводного обмена (медиана, интерквартильный размах)				
Показатель	Монотерапия (n=28)	Комбинированная терапия (n=53)	Комбинированная терапия	
			Актос+ глибенкламид (n=28)	Актос+ метформин (n=25)
Пол, м/ж, %	32,1/67,9	28,3/71,7	21,4/78,6	36,0/64,0
Возраст, лет	55,4±0,3	57,4±8,6	59,1±8,9	55,5±8,1
Длительность, СД лет	1,7±2,2	4,8±3,7	5,8±4,1	3,5±2,8
Масса тела, кг	87,6±14,8	85,4±12,8	81,9±12,0	89,4±12,9
ИМТ, кг/м²	31,0±3,9	31,5±4,3	30,5±4,3	32,8±4,1
HbA1c, %	8,6±1,4	8,4±1,2	8,4±1,2	8,4±1,2
ГПН, моль/л	10,2±2,8	9,9±2,7	10,0±2,8	9,8±2,6

терапии **ПИО**. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании монотерапии **ПИО** [21], в котором принимало участие 197 больных СД типа 2, было достигнуто снижение уровня HbA1c на 1,4%, ГПН на 3,2 ммоль/л. Также было получено статистически достоверное снижение уровня ИРИ и показателя НОМА-IR при использовании НОМА. Улучшение гликемического контроля на фоне комбинированной терапии **ПИО** с препаратами сульфонилмочевины и метформином продемонстрировано в других контролируемых исследованиях с большим числом участников (до 800 пациентов): среднее снижение HbA1c для обеих групп составило 0,8-1,3% на 16-й неделе приема препарата, а после 72 недель – 1,4-1,6% [8, 9, 11].

Не было получено статистически достоверных изменений в увеличении ФАБ в связи с ограниченным числом наблюдений, коротким периодом исследования, а также большой вариабельностью результатов. Так, в работе J Rosenstock [22], изучалось влияние монотерапии **ПИО** и комбинированной терапии (**ПИО** + препарат сульфонилмочевины и **ПИО** + метформин) на чувствительность к инсулину и функцию β -клеток с использованием модели НОМА. Было продемонстрировано, что терапия **ПИО** сопровождалась статистически значимым улучшением чувствительности к инсулину и функции

β -клеток как при монотерапии, так и в комбинации с ПСП. Длительность наблюдения в данном исследовании составляла 16 нед., а число пациентов в лечебных группах находилось в пределах 81-177.

Оценка степени компенсации углеводного обмена пациентов в начале нашего исследования в обеих группах показала, что исходно удовлетворительный гликемический контроль (HbA1c >7,0% <9%) в группе монотерапии имели 60,7% и в группе комбинированной терапии 73,6% пациентов. Неудовлетворительные показатели (HbA1c >9,0%) были у 39,3% пациентов в группе монотерапии и 24,6% пациентов в группе комбинированной терапии. После проведенной терапии **ПИО** в течение 3 месяцев достигли хорошего гликемического контроля (HbA1c <7,0%) 50% пациентов в группе монотерапии и 33,3% пациентов в группе комбинированной терапии (рис. 1). Неудовлетворительная компенсация углеводного обмена к концу исследования сохранялась только у 7,7% пациентов, получавших монотерапию, и у 15,7% пациентов, получавших комбинированную терапию с другими ПСП.

Было также проанализировано, как изменилась степень компенсации углеводного обмена пациентов, имевших различные уровни гликемического контроля в начале исследования (рис. 2). В начале исследования большинство пациентов в обеих груп-

Таблица 2

Показатель	Комбинированная терапия (n=53)				Монотерапия (n=28)			
	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p
HbA1c, %	8,4±1,2	7,6±1,1	-0,8±0,8	<0,001	8,6±1,4	7,3±1,2	-1,3±1,2	<0,001
ГПН, ммоль/л	9,9±2,7	8,2±2,0	-1,7±2,3	<0,001	10,2±2,8	8,6±2,2	-1,6±2,2	<0,001
НОМА-IR	9,3±5,9	5,6±2,9	-3,7±5,7	<0,001	10,6±6,4	7,4±3,8	-3,2±5,4	<0,001
ИРИ, мкЕд/мл	20,8±11,4	15,3±6,4	-5,5±9,9	<0,001	24,5±13,5	20,3±10,9	-4,1±12,2	0,095
ФАБ	78,8±68,2	81,8±62,8	3,0±44,6	0,631	91,4±59,0	101,1±75,3	9,7±60,4	0,235

Таблица 3

Показатель	ПИО+глибенкламид (A+Г) (n=28)				ПИО+метформин (A+M) (n=25)				П+Г vs П+М
	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы	
HbA1c, %	8,4±1,2	7,6±1,1	-0,8±0,9	<0,001	8,4±1,2	7,5±1,1	-0,9±0,7	<0,001	0,820
ГПН, ммоль/л	10±2,8	8,1±1,8	-1,9±2,5	<0,001	9,8±2,6	8,3±2,2	-1,5±2,1	0,002	0,685
НОМА-IR	10,1±6,9	5,5±2,3	-4,5±6,5	<0,001	8,3±4,4	5,6±3,5	-2,7±4,4	0,006	0,608
ИРИ, мкЕд/мл	21,8±12,6	15,8±6,7	-6,0±11,0	0,007	19,7±10,0	14,8±6,2	-4,9±8,7	0,012	0,972
ФАБ	77,3±64,3	85,9±66,7	8,7±46,8	0,344	80,5±73,7	77,1±59,2	-3,3±42,0	0,700	0,288

Таблица 4

Изменение уровня липидов сыворотки крови в группах монотерапии и комбинированной терапии								
Показатель	Комбинированная терапия (n=53)				Монотерапия (n=28)			
	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,2	1,4±0,5	0,2±0,5	<0,001	1,2±0,3	1,5±0,7	0,3±0,7	0,020
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,9	3,5±0,8	-0,1±0,7	0,354	3,5±1,0	3,3±0,9	-0,1±1,1	0,764
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,1	5,3±1,0	-0,3±0,9	0,086	5,7±1,3	5,5±1,2	-0,2±1,1	0,863
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,9	1,7±0,7	-0,2±0,8	0,145	2,2±1,3	1,9±0,9	-0,3±1,2	0,319

пах имели уровень HbA1c 7-9%: 60,7% пациентов в группе монотерапии и 73,6% пациентов – в группе комбинированной терапии. Уровень HbA1c >9,0% наблюдался у 39,3% пациентов в группе монотерапии и 24,6% пациентов из группы комбинированной терапии. После 3-х мес. терапии ПИО 50% пациентов из группы монотерапии и 33,3% пациентов из группы комбинированной терапии достигли уровня HbA1c < 7% (см. рис. 2). В конце исследования только у 7,7% пациентов в группе монотерапии

и 15,7% пациентов в группе комбинированной терапии HbA1c был >9%.

Динамика степени метаболического контроля была проанализирована у пациентов в зависимости от исходных значений HbA1c. Так, у пациентов в группе монотерапии, имевших HbA1c >9% на визите 1, после проведенной терапии в 77,8% случаев наблюдалось снижение данного показателя. У пациентов с исходным уровнем HbA1c 7-9% к концу исследования HbA1c стал < 7% у 76,5% пациентов. В группе комбинированной терапии, в которой пациенты имели большую длительность заболевания диабетом, 40% пациентов достигли уровня HbA1c < 7% при исходных значениях в интервале 7-9% и 14,3% из группы пациентов, имевших HbA1c >9% (см. рис. 2).

Ухудшение показателей метаболического контроля по сравнению с исходными значениями отмечалось у 6 (7,4%) пациентов: у 2 (7,1%) пациентов из группы монотерапии и 4 (7,5%) пациентов из группы комбинированной терапии.

Влияние на липидный обмен

Применение ПИО как в качестве монотерапии, так и в комбинации с глибенкламидом или метформином оказывает положительное влияние на профиль липидов в сыворотке крови. В частности, на

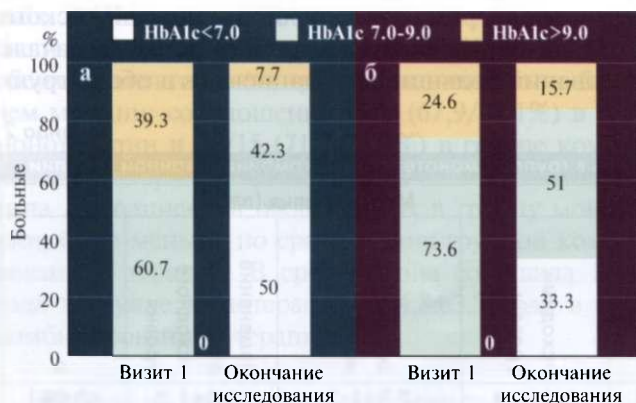


Рис. 1. Степень гликемического контроля пациентов в группах монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в начале и при завершении исследования.

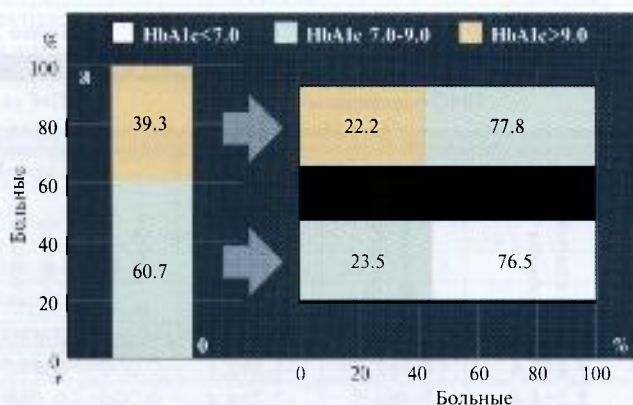


Рис. 2. Изменение степени гликемического контроля пациентов в группах монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в зависимости от исходных показателей.

фоне проводимого лечения отмечалось статистически достоверное увеличение содержания ЛПВП: в группе комбинированной терапии на 17% (с $1,2 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,001$), в группе монотерапии на 25% (с $1,2 \pm 0,3$ до $1,5 \pm 0,7$ ммоль/л, $p = 0,020$) (табл. 4). Отмечалась общая тенденция в снижении уровней холестерина, триглицеридов и ЛПНП у пациентов в обеих группах, хотя не было получено статистически достоверной разницы в конце терапии. Снижение уровня триглицеридов составило в среднем 10% от исходного в группе комбинированной терапии и 15,8% в группе монотерапии. Все упомянутые изменения имели место и при анализе данных внутри подгрупп комбинированной терапии – **ПИО** + метформин и **ПИО** + глибенкламид (табл. 5). Благоприятное влияние **ПИО** на липидный профиль больных СД типа 2 было ранее отмечено в нескольких крупных международных исследованиях: увеличение ЛПВП составляло 9-13% от исходного уровня, кроме того, продемонстрировано статистически значимое снижение уровня триглицеридов на 12-18% [9, 21, 24]. Следует отметить, что в отличие от проведенного нами исследования эти результаты получены на фоне более длительного периода терапии актосом (16-72 нед.). Дислипидемия является маркером риска сердечно-сосудистых осложнений, которые играют лидирующую роль в смертности больных, страдающих СД типа 2. Таким образом **ПИО** может снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний путем снижения уровня гликемии, инсулина и увеличения уровня ЛПВП [25].

Безопасность и переносимость

За время исследования у 16 (18,8%) пациентов было зарегистрировано 20 нежелательных явлений (НЯ): у 12 пациентов в группе комбинированной терапии и у 4 пациентов в группе монотерапии. В группе комбинированной терапии 2 (2,4%) пациента выбыли из исследования из-за НЯ, в одном случае причиной досрочного завершения исследования было появление периферических отеков, в другом больной самостоятельно прекратил прием препарата

из-за появления болей в правом подреберье (ранее был оперирован по поводу желчекаменной болезни). Серьезных НЯ за период исследования зарегистрировано не было. Большинство зарегистрированных НЯ не были связаны с приемом препарата и оценивались как НЯ легкой и умеренной степени тяжести. Чаще всего регистрировались отеки нижних конечностей легкой и умеренной степени тяжести (у 5 пациентов). Из них у 3 пациентов отеки нижних конечностей отсутствовали на момент начала исследования и у 2 пациентов они отмечались на момент включения в исследование и наблюдалось незначительное их увеличение к концу терапии. Статистически значимого различия в подгруппах комбинированной терапии по количеству НЯ и распределению их по системам органов не наблюдалось (табл. 8).

Анализ уровня активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) показал отсутствие клинически значимых изменений на фоне терапии **ПИО** (табл. 6). У одного пациента до начала лечения был обнаружен повышенный уровень активности АЛТ, который при завершении исследования нормализовался. Выявленные клинически значимые отклонения других лабораторных показателей были обусловлены наличием сопутствующих заболеваний/состояний и не были связаны с приемом исследуемого препарата.

Интересные результаты были получены при анализе данных изменения массы тела пациентов. Увеличение массы тела к моменту завершения исследования отмечалось в группе комбинированной терапии – с $85,7 \pm 12,7$ до $86,3 \pm 12,7$ кг ($p = 0,002$), а в группе монотерапии **ПИО**, напротив, отмечалось статистически недостоверное ее уменьшение с $88,3 \pm 16,9$ до $86,7 \pm 14,6$ кг ($p = 0,576$). При этом в группе комбинированной терапии только в подгруппе **ПИО** + глибенкламид наблюдалось незначительное, хотя и статистически достоверное, увеличение массы тела пациентов с $82,3 \pm 12,0$ кг до $83,0 \pm 11,8$ кг ($+1,0 \pm 2,6$ кг) ($p = 0,012$). Данные по изменению массы тела пациентов в исследуемых группах представлены в табл. 7. В ряде исследований было показано, что увеличение массы тела у пациентов на фоне

Таблица 5

Изменение уровня липидов сыворотки крови в подгруппах комбинированной терапии								
Показатель	ПИО+глибенкламид (n=28)				ПИО+метформин (n=25)			
	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	p - внутри группы
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,4$	0,021	$1,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,6$	$0,3 \pm 0,6$	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,9$	$0,1 \pm 0,8$	0,660	$3,6 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,7$	$-0,3 \pm 0,5$	0,015
Общий холестерин, ммоль/л	$5,5 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,2$	$-0,2 \pm 1,0$	0,307	$5,6 \pm 1,0$	$5,3 \pm 0,9$	$-0,4 \pm 0,9$	0,059
Триглицериды, ммоль/л	$1,8 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$	$0,0 \pm 0,9$	0,787	$2,0 \pm 1,0$	$1,6 \pm 0,7$	$-0,3 \pm 0,7$	0,153

Таблица 6

Изменение уровня АЛТ, АСТ в различных группах терапии

Показатель	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	р - внутри группы	исходный уровень	окончание исследования	изменение относительно исходного уровня	р - внутри группы
	комбинированная терапия (n=53)				монотерапия (n=28)			
АЛТ, МЕ/л	27,9±14,2	23,7±11,7	-4,1±10,9	0,012	26,1±10,3	23,1±10,4	-3,5±8,2	0,031
АСТ, МЕ/л	25,2±13,5	21,6±0,8	-3,4±14,4	0,143	23,9±15,3	24,9±15,5	0,9±16,5	0,786
	ПИО+глибенкламид (n=28)				ПИО+метформин (n=25)			
АЛТ, МЕ/л	25,0±12,4	22,1±8,7	-2,6±11,1	0,231	31,2±16,2	25,5±13,9	-5,8±10,6	0,012
АСТ, МЕ/л	25,8±14,4	22,7±9,7	-2,8±15,0	0,271	24,5±12,8	20,3±12,3	-4,0±13,9	0,164

Таблица 7

Изменение массы тела пациентов в различных группах терапии

Группа	Исходный уровень	Окончание исследования	Изменение относительно исходного уровня	р внутри группы
Монотерапия	88,3±16,9	86,7±14,6	-0,8±3,2	0,576
Комбинированная терапия	85,7±1,3	86,3±12,7	0,7±2,2	0,002
Подгруппа ПИО+глибенкламид	82,3±12,0	83,0±11,8	1,0±2,6	0,012
Подгруппа ПИО+метформин	89,4±12,6	90,0±12,8	0,5±1,6	0,168

приема ПИО сопровождалось перераспределением жировой ткани в сторону уменьшения висцерально-го и увеличения количества подкожного жира, при этом отмечалось повышение чувствительности к инсулину печени и периферических тканей [12, 17].

Гипогликемии

Как уже было указано, ПИО не вызывает стимуляции секреции инсулина и, следовательно, не индуцирует развитие гипогликемий при его использовании в качестве монотерапии. Гипогликемии наблюдаются в основном при сочетании ПИО с секретогами или инсулином, что продемонстрировано в предыдущих исследованиях, в которых частота гипогликемических эпизодов колебалась от 0,6% при сочетании ПИО с метформином до 2% в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и

9% при сочетании с инсулином [3, 5].

В течение исследования у 2 (2,4%) пациентов, получавших ПИО в комбинации с глибенкламидом, было зарегистрировано 4 эпизода гипогликемии. Все гипогликемические эпизоды были легкой степени тяжести и корректировались снижением дозы глибенкламида. В группах монотерапии и подгруппе комбинированной терапии ПИО + метформин гипогликемических эпизодов зарегистрировано не было.

Выводы

1. Использование ПИО в качестве монотерапии и комбинированной (с препаратами сульфонилмочевины или метформином) терапии позволяет значительно улучшить показатели гликемического контроля у больных СД типа 2. Хорошая и удовлетворительная компенсация углеводного обмена была достигнута почти у 90% больных в группе монотерапии и у 80% больных в группе комбинированной терапии.

2. Улучшение гликемического контроля реализуется через увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину, что подтверждается изменением параметров математической модели оценки инсулинорезистентности НОМА.

3. Показано благоприятное воздействие ПИО на показатели липидного спектра: увеличение уровня ЛПВП и снижение уровня триглицеридов.

4. Применение ПИО в виде монотерапии и комбинации с различными пероральными сахароснижающими средствами обладает хорошим профилем безопасности и переносимости.

Таблица 1

Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании

Нежелательное явление	Частота	%
Периферические отеки нижних конечностей	5	5,9
Инфекции мочевыделительной системы	2	2,4
Вирусная инфекция	2	2,4
Повышение АД	2	2,4
Увеличение уровня креатинина	2	2,4
Боли в животе	1	1,2
Астения	1	1,2
Анемия	1	1,2
Головная боль	1	1,2
Неприятный вкус во рту	1	1,2
Диарея	1	1,2
Чувство холода в нижних конечностях	1	1,2

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Майоров А.Ю., Анциферов М.Б. Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа. // В руководстве для врачей «Сахарный диабет» (И.И. Дедов, М.В. Шестакова), Универсум Паблишинг, Москва, 2003, с. 133-150.
2. Майоров А.Ю., Науменкова И.В. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа. // Русский медицинский журнал, 2001, т. 9, №24, с. 1105-1111.
3. Belcher G, Michel J. Tolerability profile of PIO in combination with SU or MET in controlled clinical trials. // Diabetes, 2001, v. 50, suppl. 2, p. A416.
4. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Marini F, Muggeo M. Homeostasis model assessment of insulin resistance predicts cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. // Diabetes 49, 2000, suppl. 1: A21.
5. Brockley MR, Schneider RL. The onset of blood glucose response in patients with Type 2 diabetes treated with pioglitazone. // Diabetes, 2000, v. 49, suppl. 1, p. A99.
6. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. // Report of WHO Consultation, 1999.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis cardiovascular disease. // Diabetes Care, 1991, v. 14, p. 173-194.
8. Einhorn D, Kipnes M, Glazer NB, Wishner W, and the Pioglitazone 031 Study Group. Durability of glycemic control with pioglitazone in long-term combination and monotherapy. // Diabetes, 2001, v.50, suppl. 2, p. A111.
9. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J Egan JW6 Mathisen AL6 Schneider RL for the Pioglitazone 027 Study Group. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. // Clin Ther, 2000, v. 22, p. 1395-1409.
10. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (SyndromeX). // Diabetes, 1992, v. 41, p.715-722.
11. Kipnes M, Boss A. Glycemic control in Type 2 diabetes is improved by long-term pioglitazone/sulfonylurea combination therapy. // Diabetologia, 2001, v. 44, suppl. 1, p. A233.
12. Lean ME, Priest M, Stump S, Martin M, Slater C, Gibson C, Edwards G. Pioglitazone reduces intra-abdominal fat. // Diabetologia, 2001, v. 44, suppl. 1, p. A220.
13. Martens FMAC, Visseren FLJ, Lemay J, de Koning EJP, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. // Drugs, 2002, v.62, p.1463-1480.
14. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soelbner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of 25 year follow-up study. // Lancet, 1992, v. 340, p. 925-929.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. // Diabetologia, 1985, v. 28, p. 412-419.
16. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. // Diabetes Care, 2001, v. 24, p. 710-719.
17. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. // J Clin Endocrinol Metab, 2002, v. 87, p. 2784-2791.
18. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. // Diabetes Care, 2002, v. 25, p. 517-523.
19. Mudaliar S, Henry RR. PPAR agonists in health and disease: a pathophysiology and clinical overview. // Curr Opin Endocrinol Diabetes, 2002, v. 9, p. 285-302.
20. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary heart disease. // In: LeRoith D, Taylor SE, Olefsky JM, eds. Diabetes mellitus. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, p. 509-519.
21. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. // Coron Artery Dis, 2001, v. 12, p. 413-423.
22. Rosenstock J for the Pioglitazone HCl Study Group. Improved insulin sensitivity and beta cell responsivity suggested by HOMA analysis of pioglitazone therapy. // Diabetologia, 2000, v. 43, suppl. 1, p. A192.
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // BMJ, 2000, v. 321, p. 405-412.
24. Tobian J, Pinaire J, Zagar A, Zheng S, Glazer NB, Prince M, and the Pioglitazone 012 Study Group. Effects of pioglitazone on HDL-cholesterol levels are independent of changes in triglyceride. // Diabetologia, 2001, v. 44, suppl. 1, p. A37.
25. Hannele Yki-Jarvine. Thiazolidinediones. // The N Engl J Med 2004; 351:1106-18