



# МЕСТО ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА

**Дурыгина Елена Митрофановна**

*К.м.н., Доцент кафедры терапии и кардиологии ПИМУ*

**Нижний Новгород. 6 октября 2021 г.**

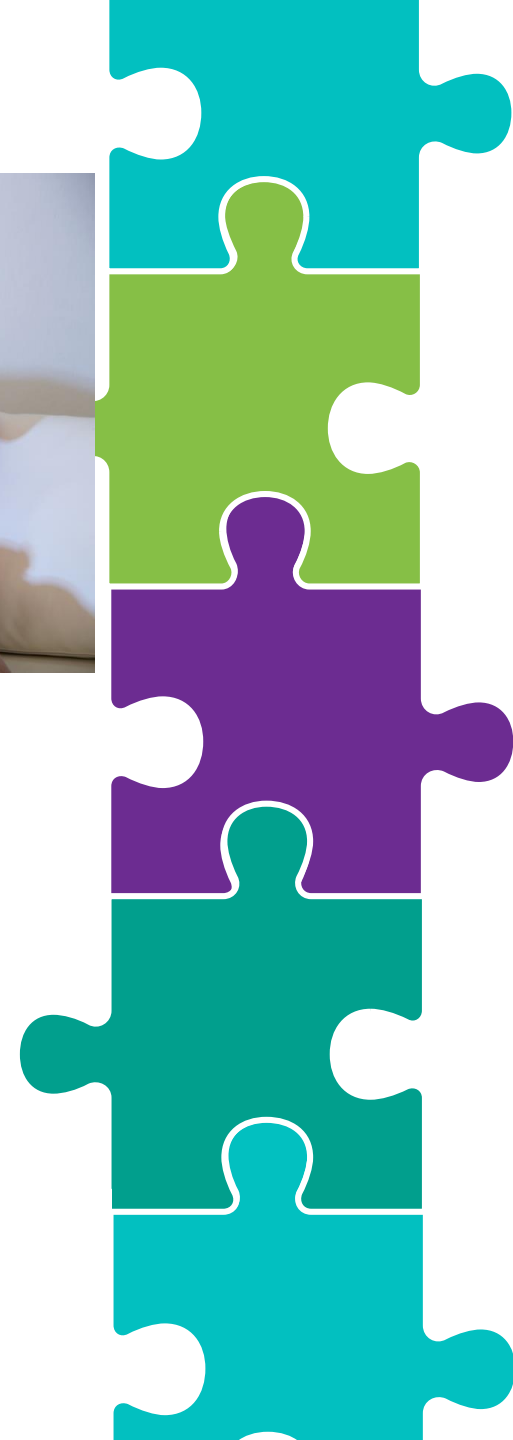
**Доклад подготовлен при поддержке компании  
Штада**



СД 2



ИНСУЛИНО-  
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ



# Ключевые кардиометаболические нарушения связаны с инсулинорезистентностью!



**Висцеральное ожирение**

Инсулино-резистентность  
Глюкозотоксичность  
Липотоксичность  
↓ Адипонектина

СД-2 и нарушение гликемии

Дислипидемия

- ↓ ЛПВП
- ↑ ЛПНП/ЛПОНП
- ↑ ТГ

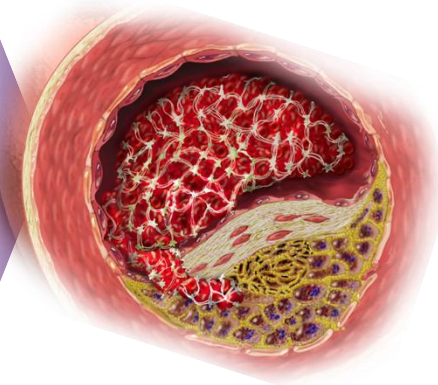
Артериальная гипертензия

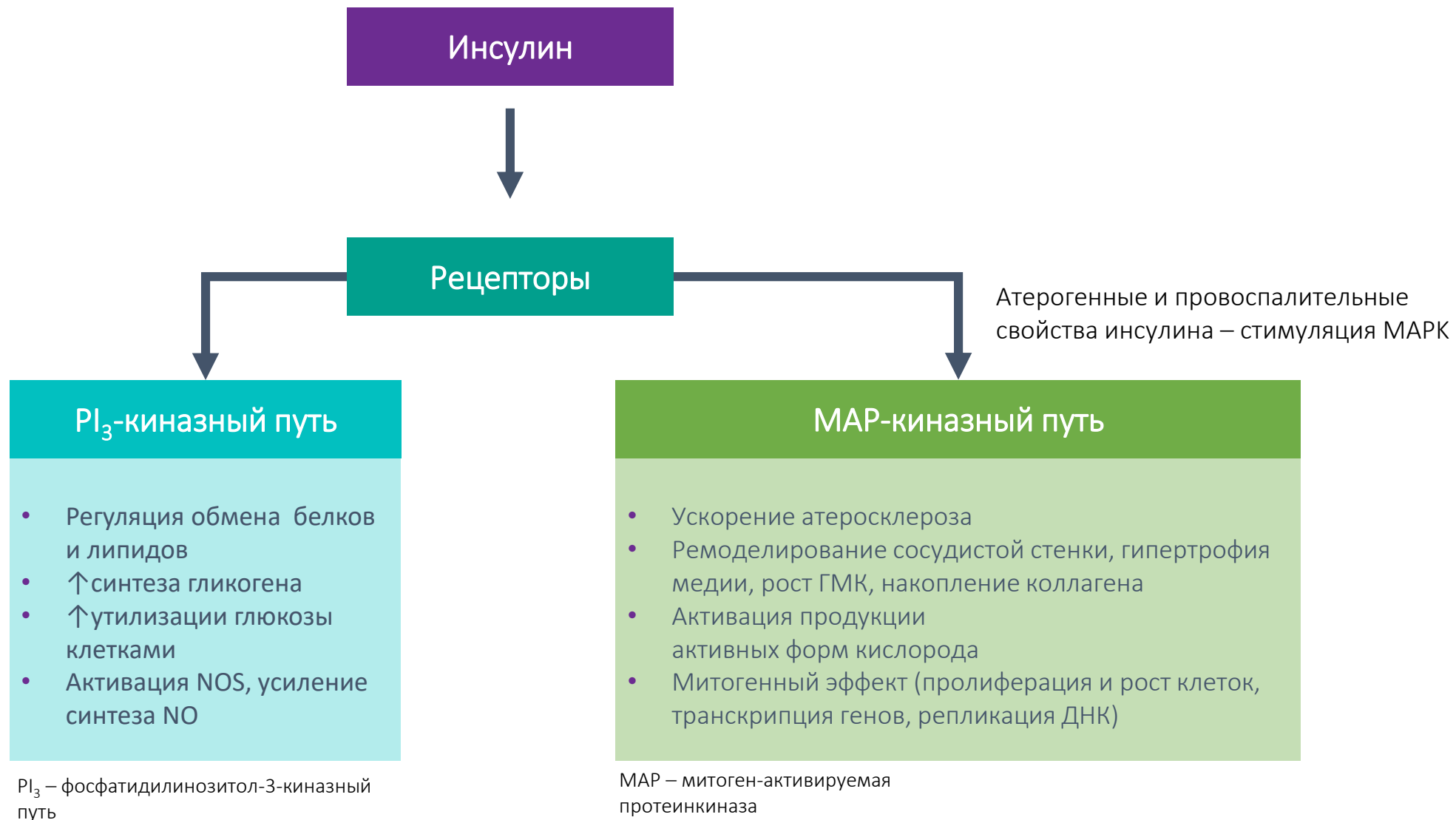
Эндотелиальная дисфункция/  
воспаление (↑ СРБ)

Протромботическое состояние

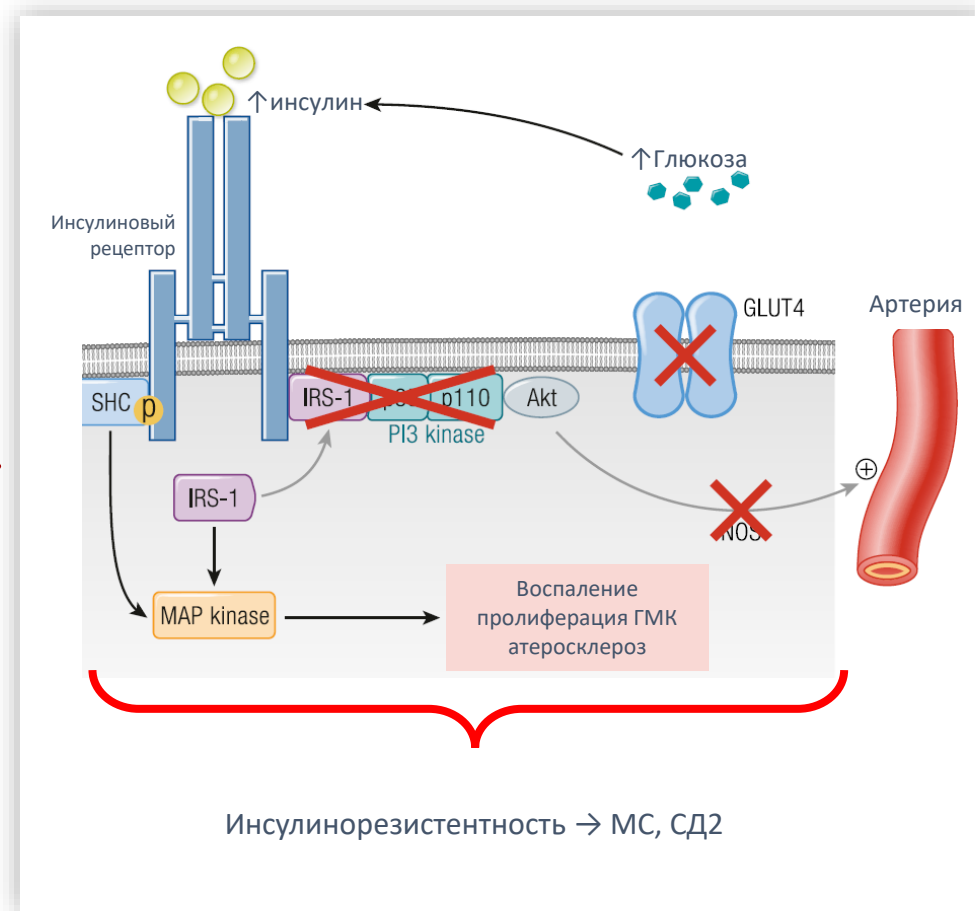
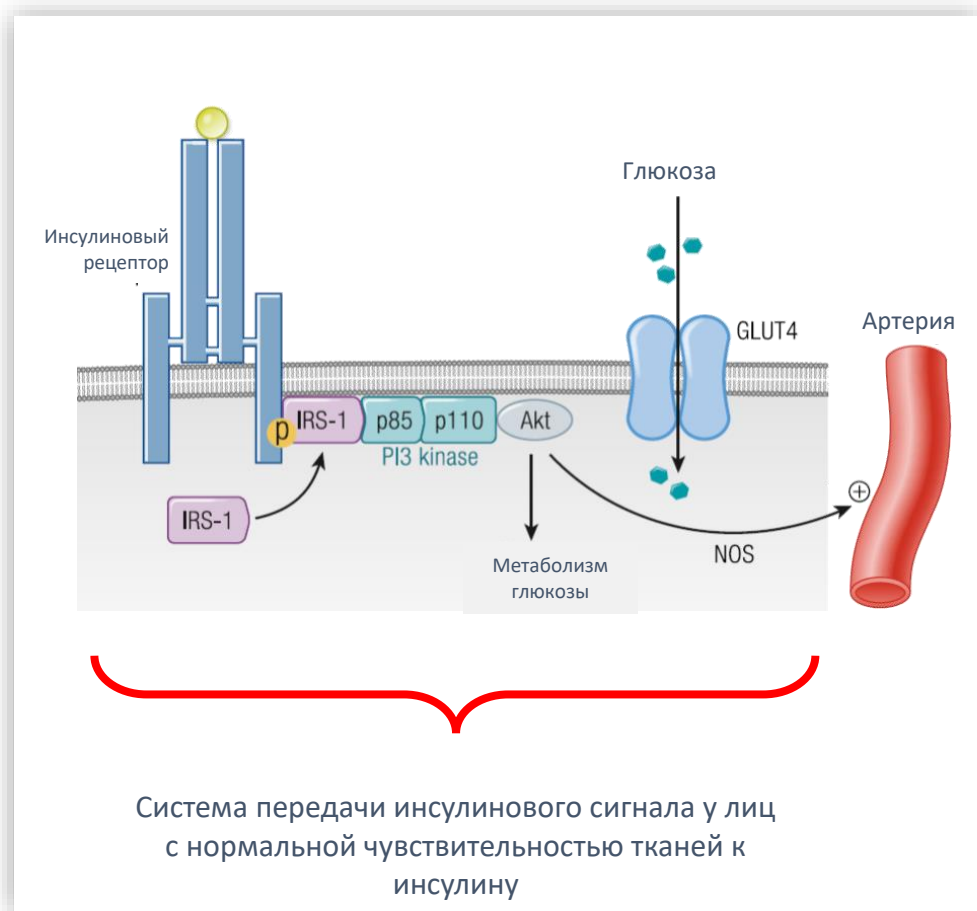
↑ PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена)

**Атеросклероз**

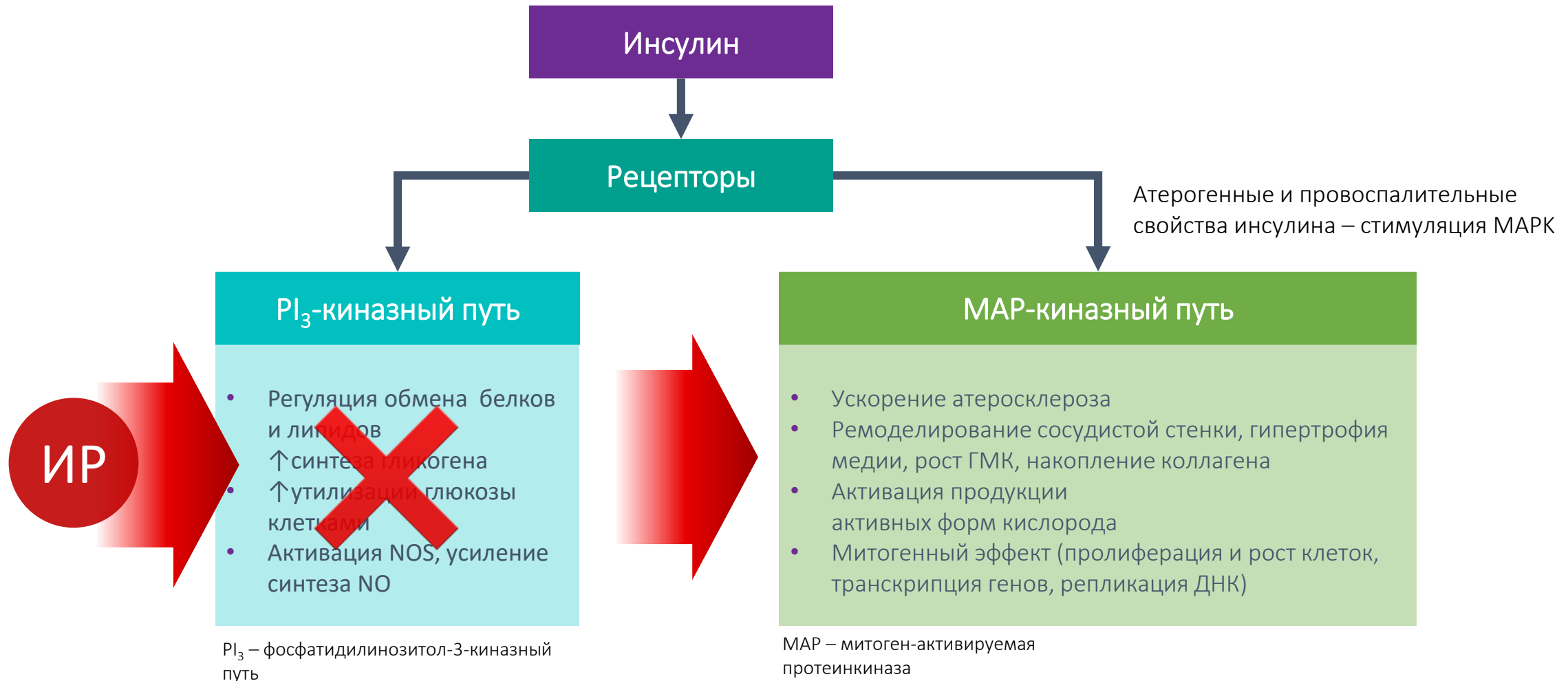




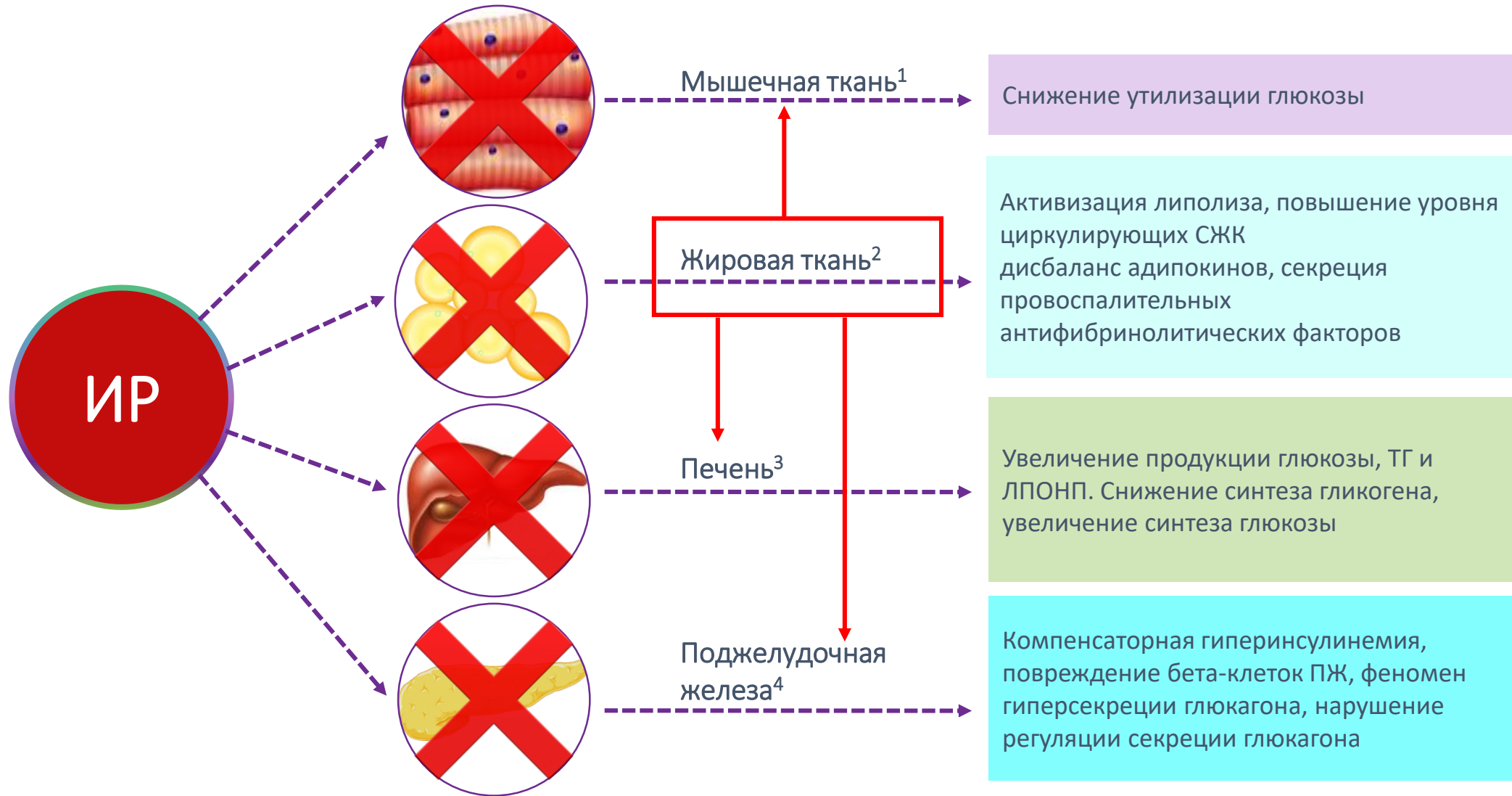
# Инсулиновый дуализм ИР



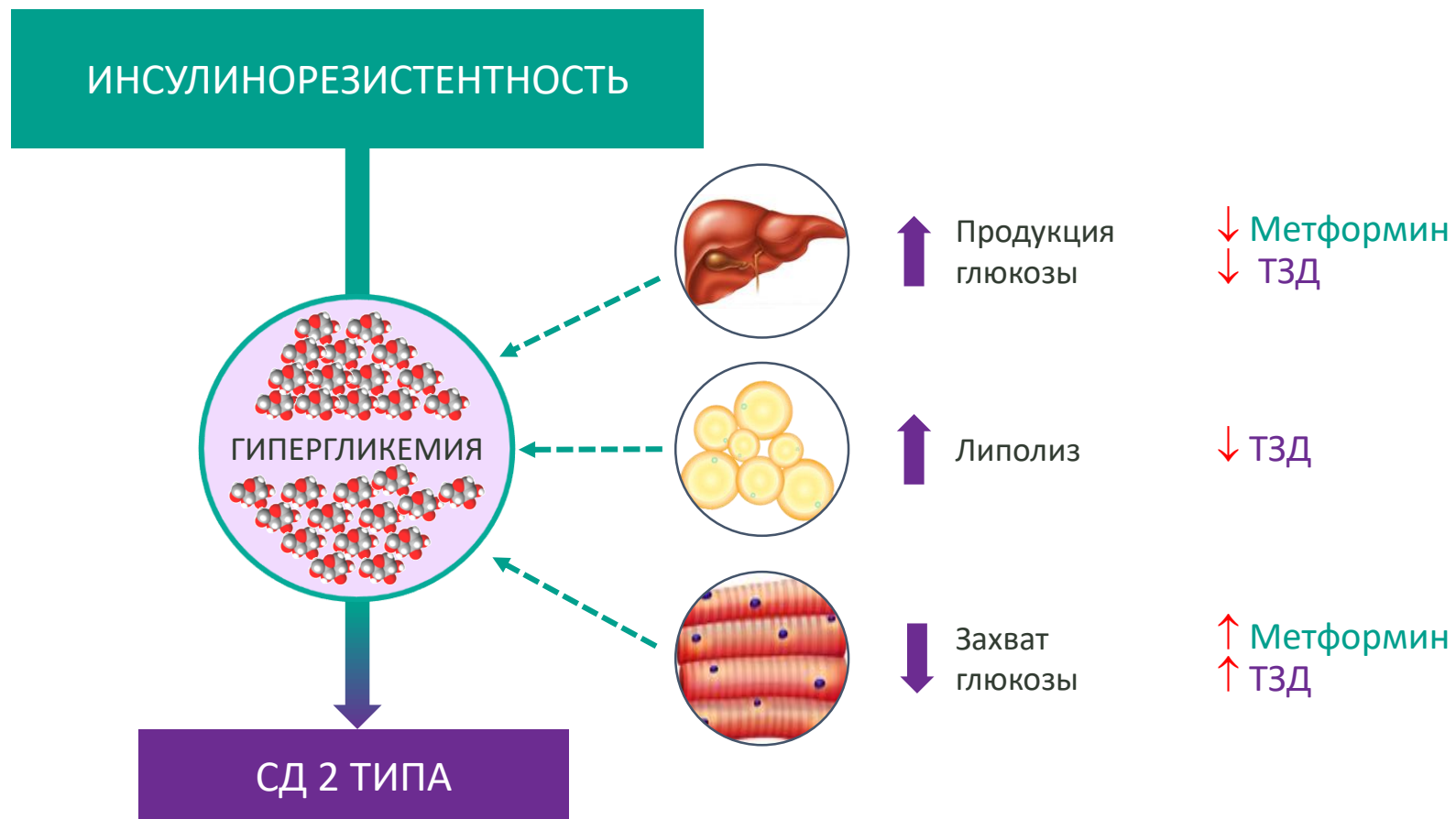
# ИР приводит к ↓ синтеза NO - мощного вазодилатирующего и антиатерогенного фактора, что способствует развитию АГ и АССЗ



# Механизмы развития ИР в органах и тканях

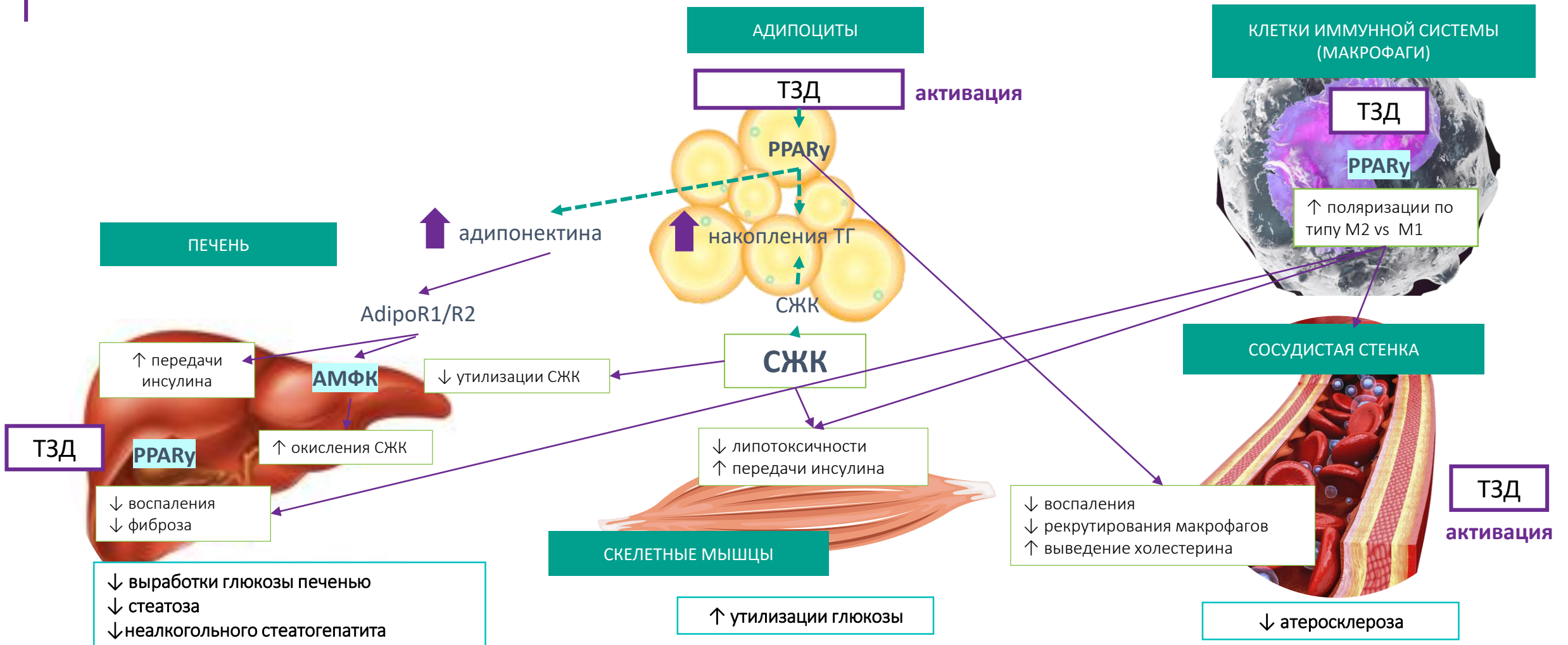


# Лекарственные препараты, действующие на инсулинорезистентность





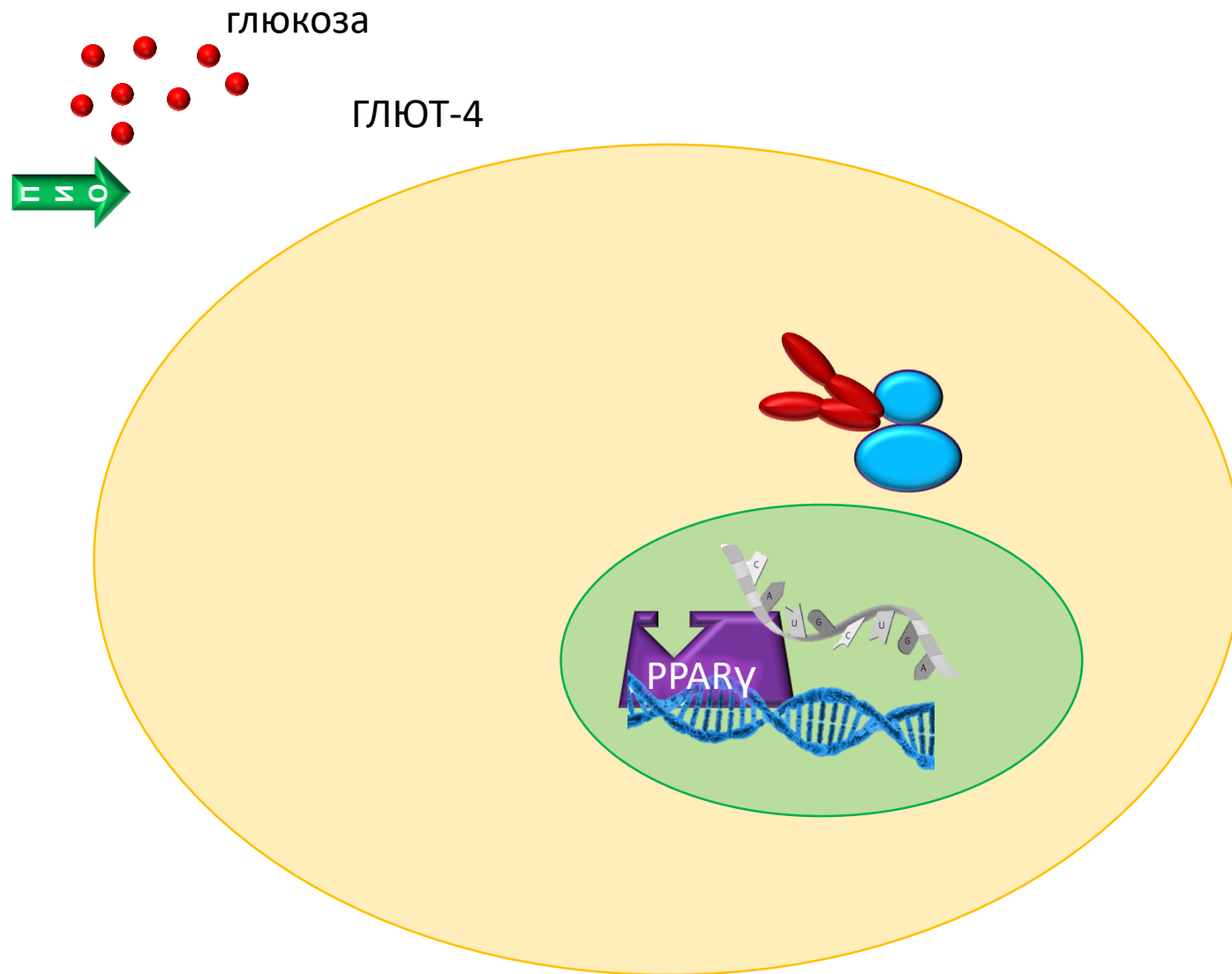
# Молекулярный механизм действия тиазолидиндионов (ТЗД)



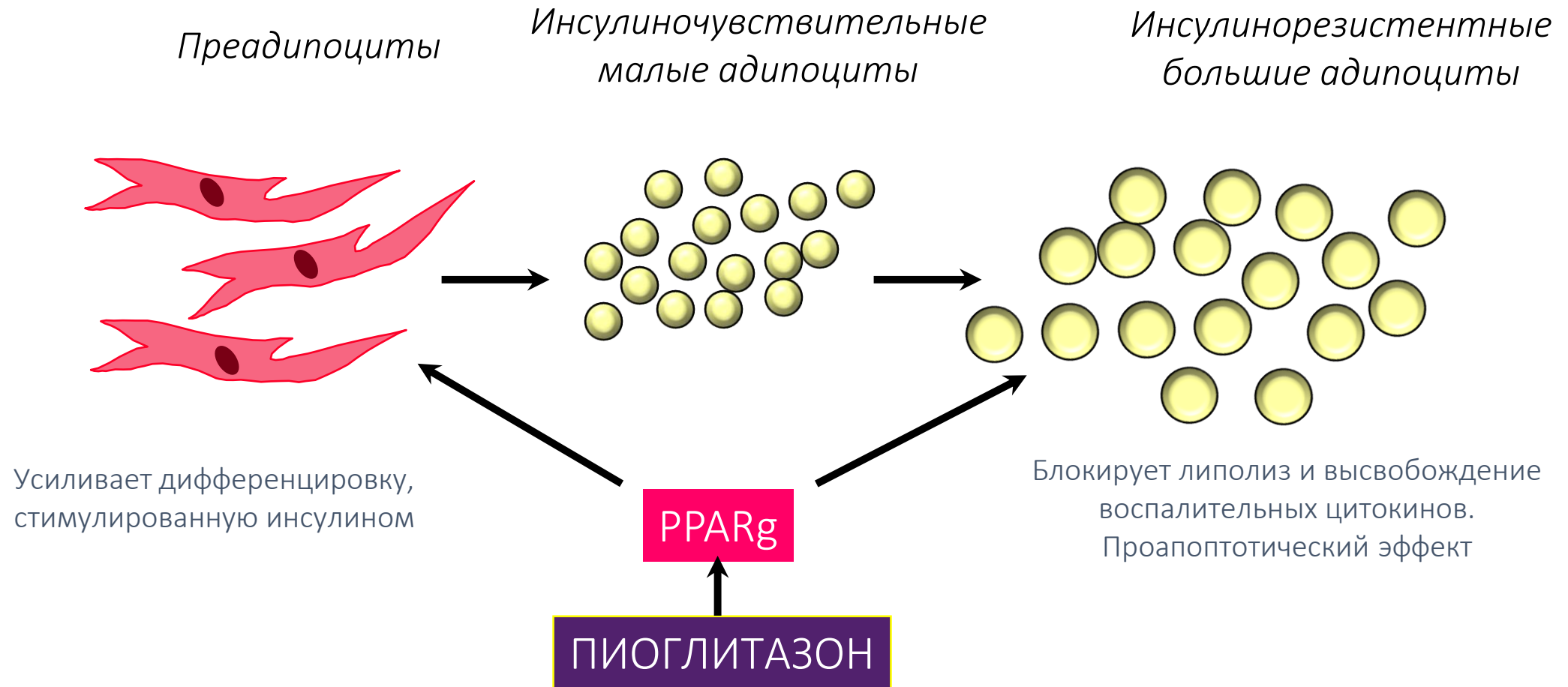
ТГ- триглицериды, СЖК- свободные жирные кислоты, ТЗД- тиазолидиндионы, АМФК- АМФ-активируемая протеинкиназа

Cariou et al. Thiazolidinediones and PPAR $\gamma$  agonists: time for a reassessment Trends in Endocrinology and Metabolism May 2012, Vol. 23, No. 5

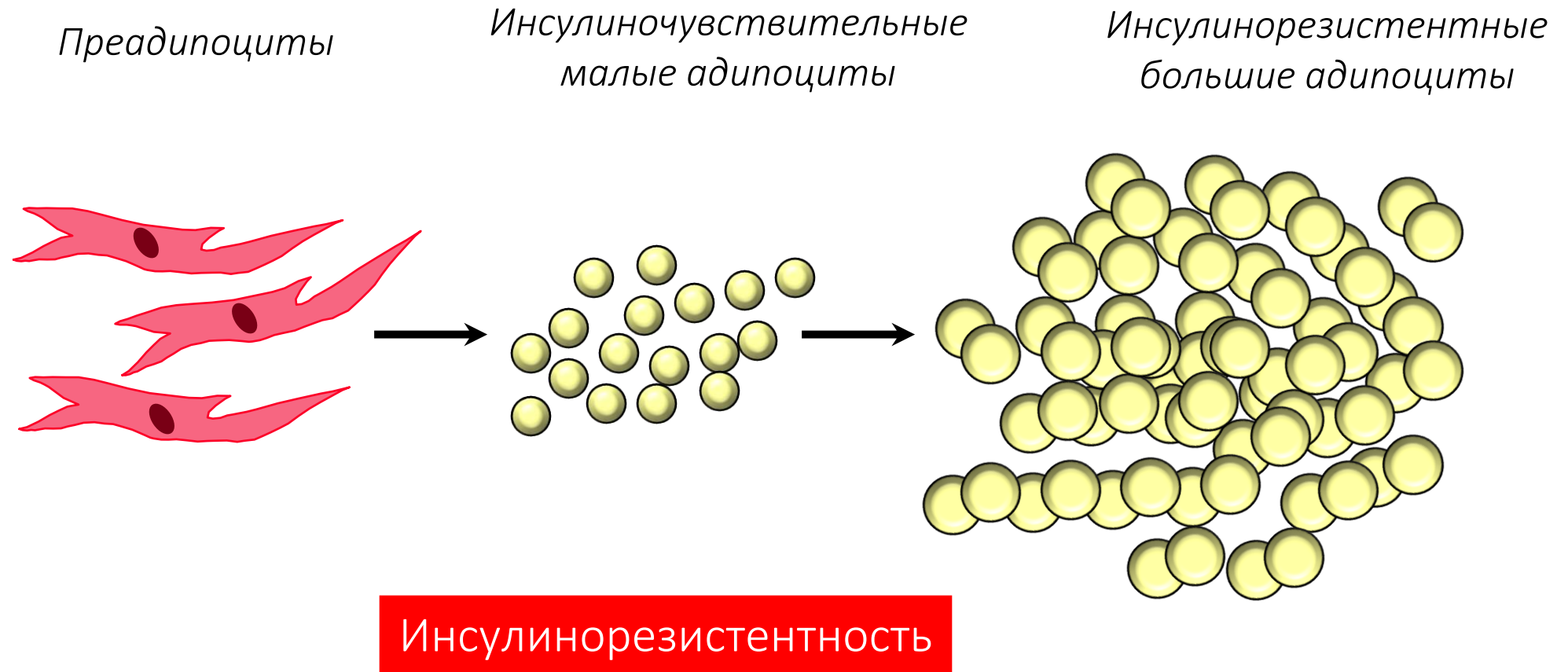
# Молекулярный механизм действия пиоглитазона



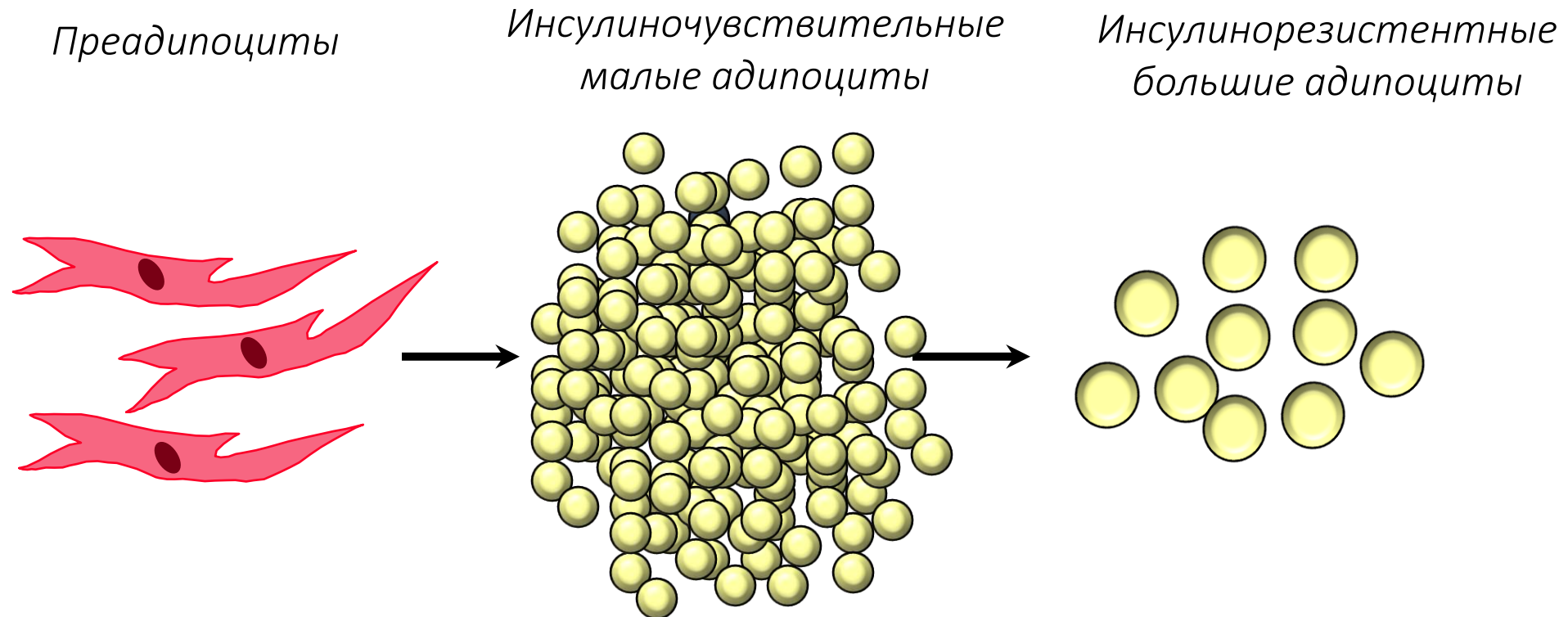
# PPAR-γ главный регулятор дифференцировки преадипоцитов



# Пиоглитазон сдвигает популяции жировых клеток в пользу небольших чувствительных к инсулину адипоцитов



# Пиоглитазон сдвигает популяции жировых клеток в пользу небольших чувствительных к инсулину адипоцитов



**+ПИОГЛИТАЗОН → инсулиночувствительное состояние**

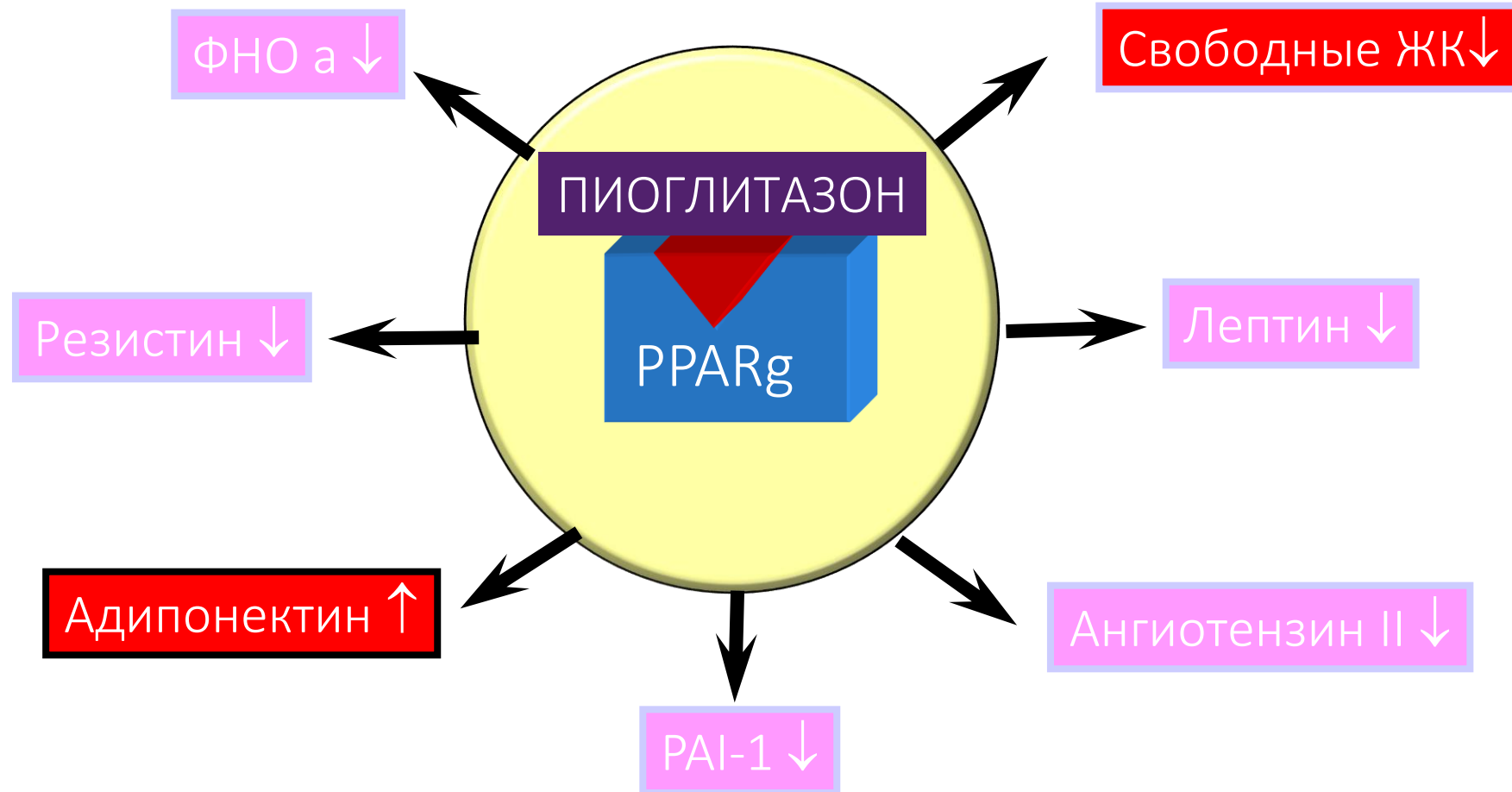
# ВОЗДЕЙСТВИЕ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ НА ТОПОГРАФИЮ ЖИРА



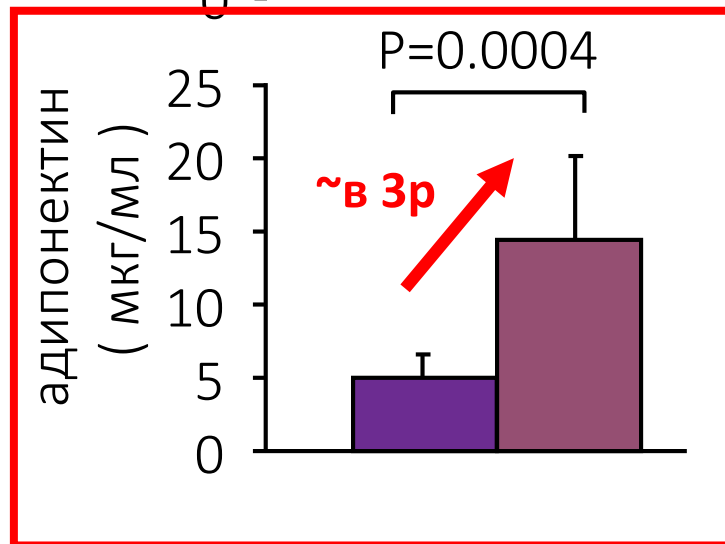
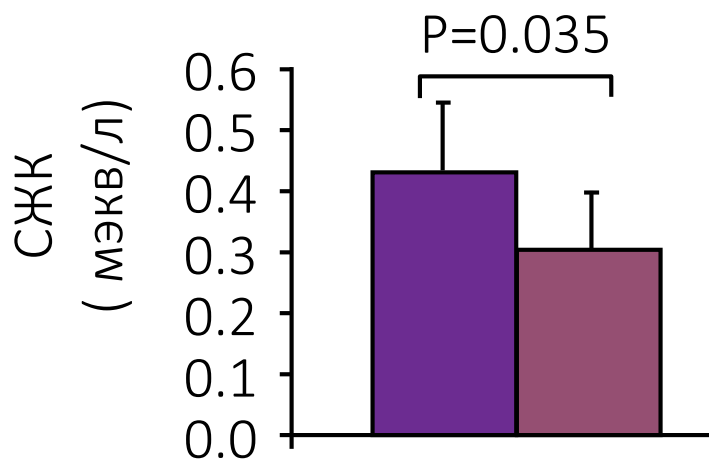
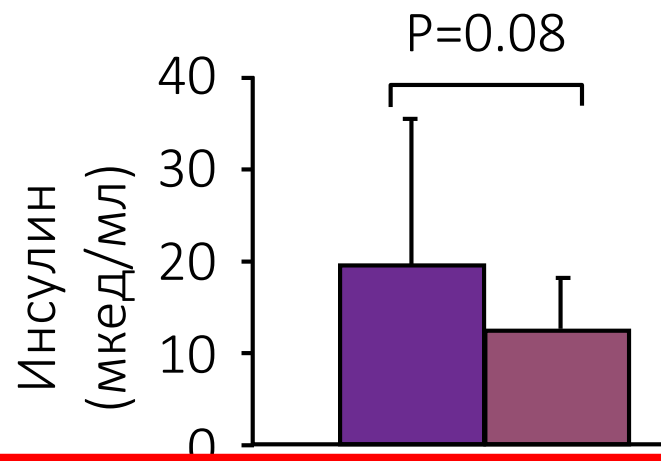
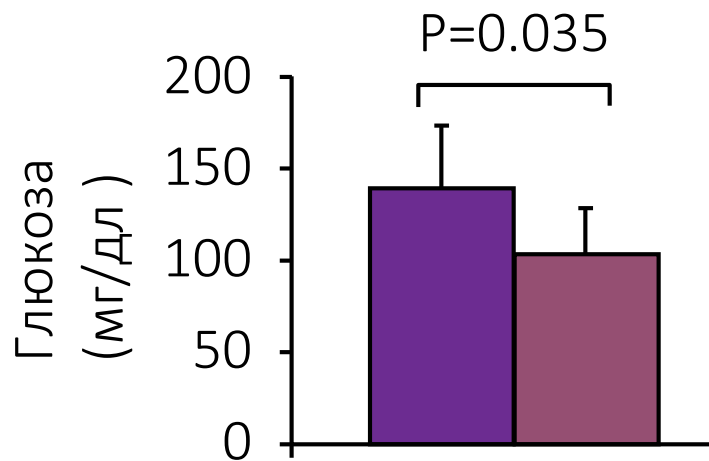
Бойс Х., Мандариню Л., ДеФронзо Р.А. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:463-78.

Перераспределение жировой ткани из висцеральных депо в подкожные связано с повышением чувствительности к инсулину, улучшением функции  $\beta$ -клеток, снижением уровней ТГ и трансаминаз, и замедлением атерогенеза на фоне применения пиоглитазона.

# Пиоглитазон благоприятно изменяет секреторный профили адипоцитов



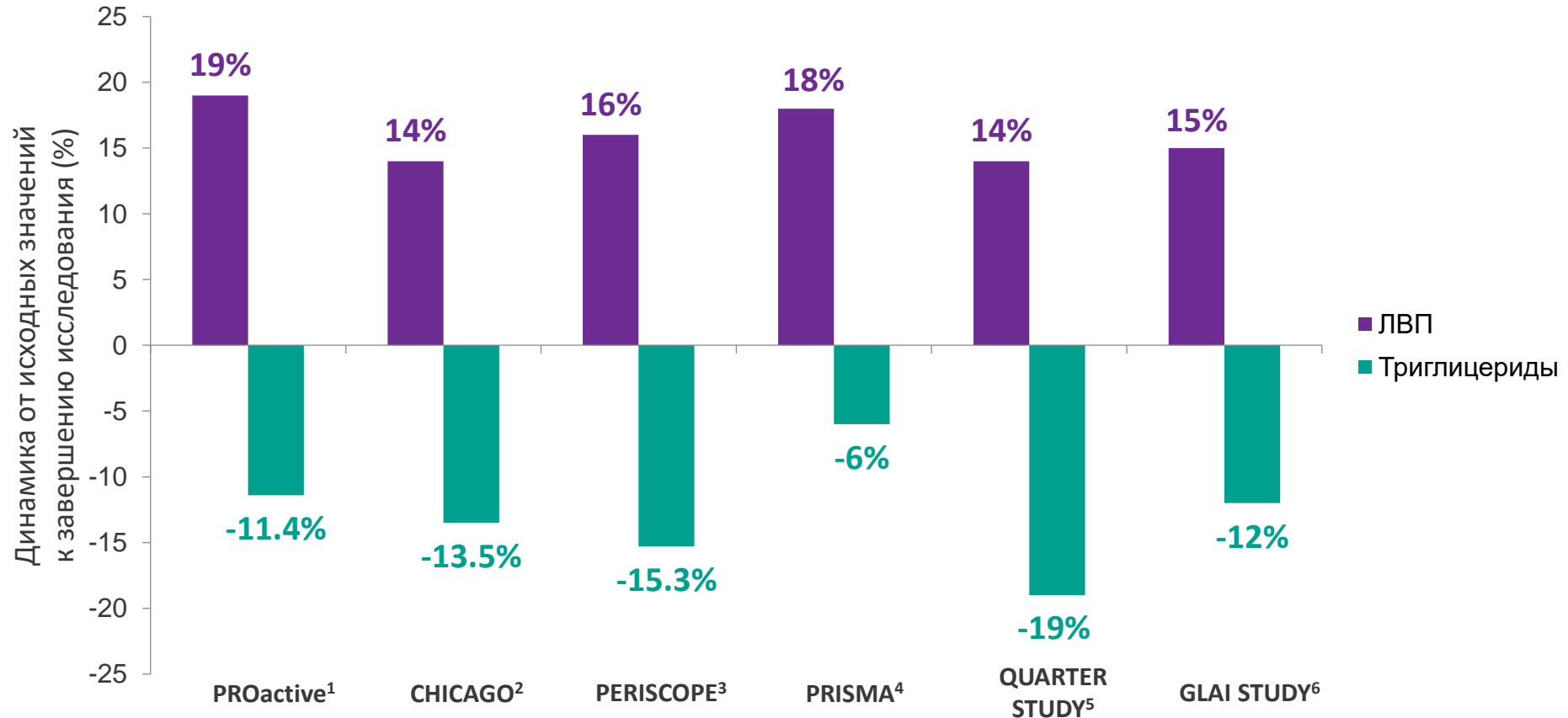
# Пиоглитазон повышает уровень адипонектина у пациентов с СД2



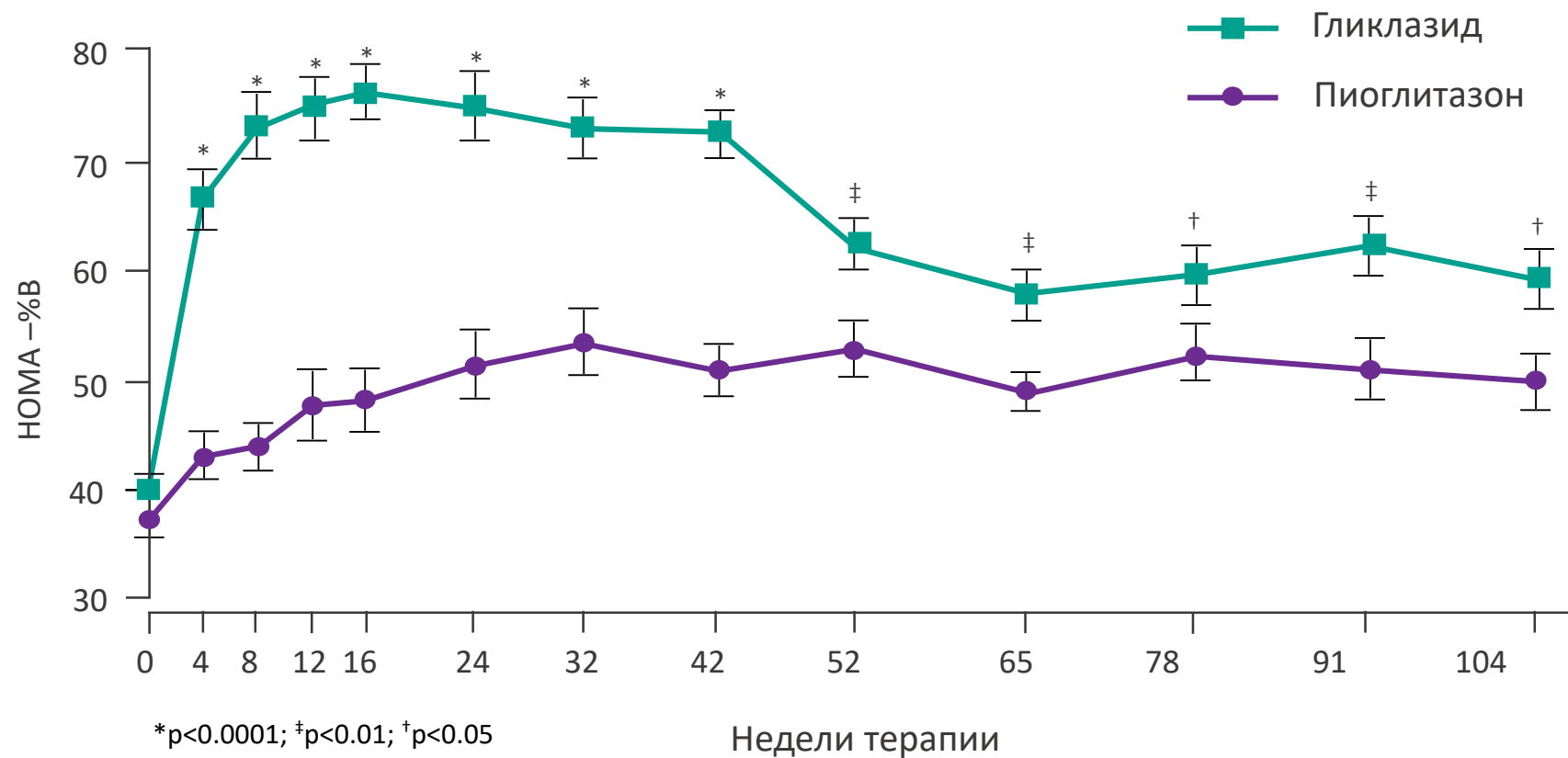
Эффект терапии пиоглитазоном (■) или плацебо (■) через 14-16 недель



# Отдаленное влияние пиоглитазона на уровень триглицеридов и ЛВП

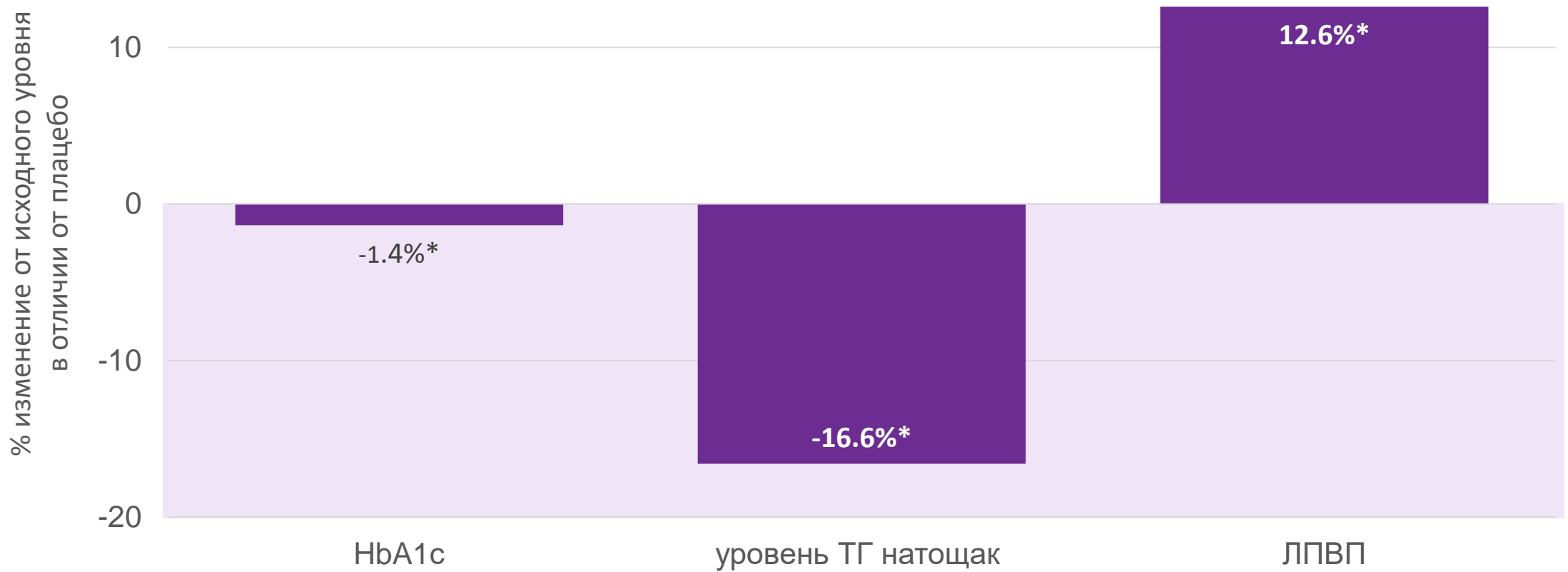


# Влияние пиоглитазона на функцию $\beta$ -клеток



В группе пиоглитазона увеличение активности  $\beta$ -клеток сохранялось в течение всего 2-летнего периода терапии

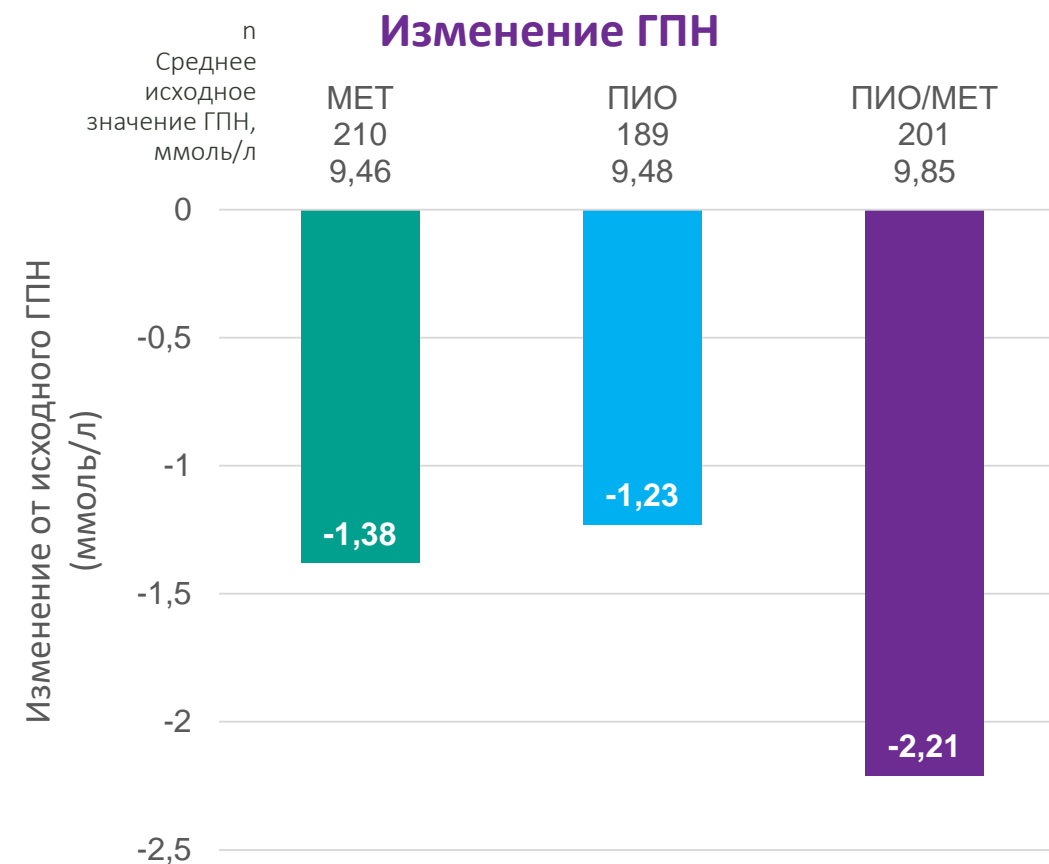
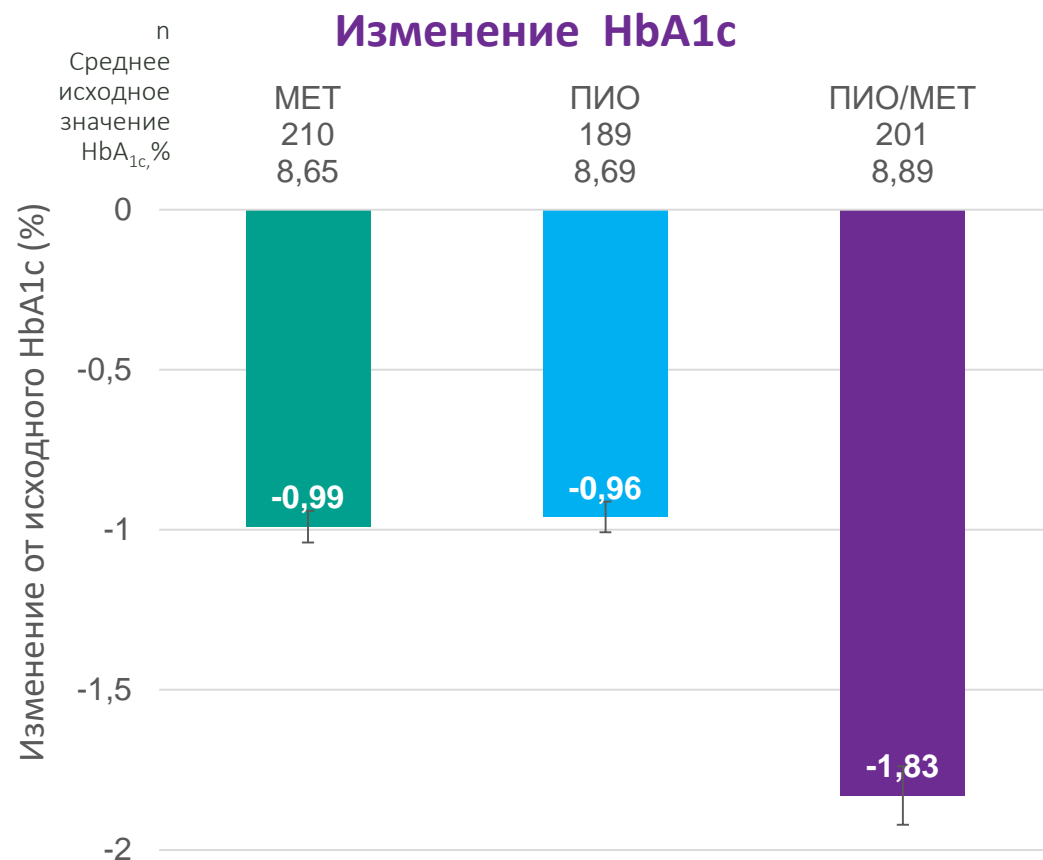
# Пиоглитазон обеспечивает комплексное воздействие на углеводный и липидный обмен: ↓ глюкозо- и липотоксичности



\*достоверное отличие от группы плацебо (P<0.05)

Rosenblatt D, et al. Coron Artery Dis. 2001;12:413-423.

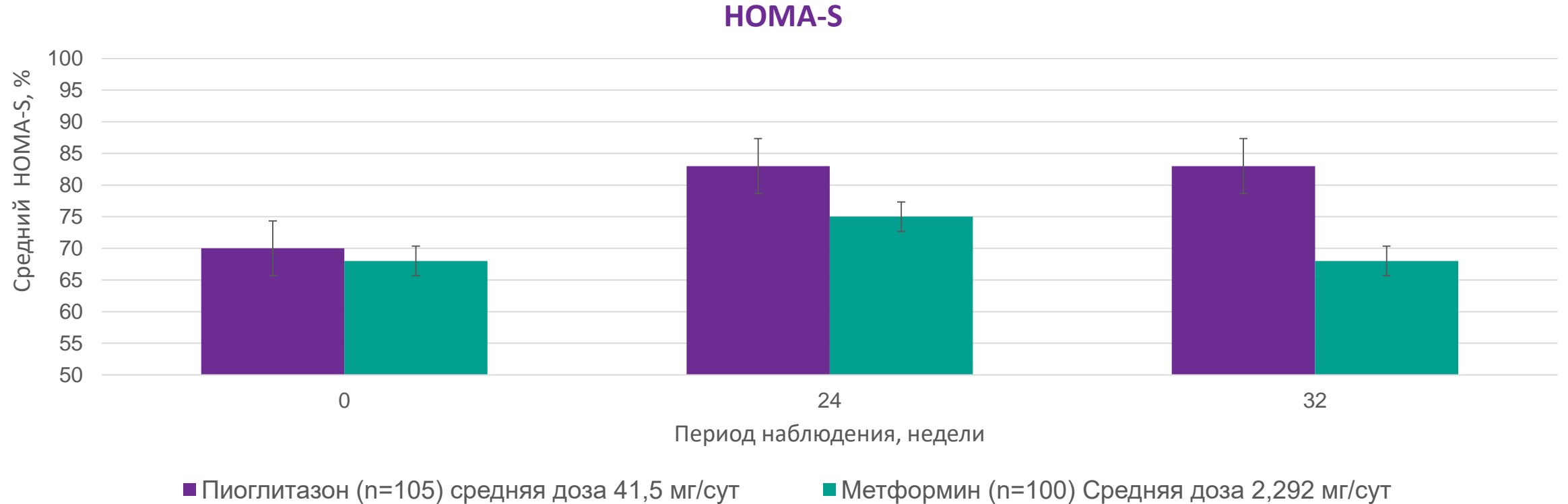
# Гликемический контроль в сравнении с метформином и комбинацией пиоглитазон/метформин через 24 недели



\*Достоверное отличие (P<0,05) vs МЕТ и vs ПИО

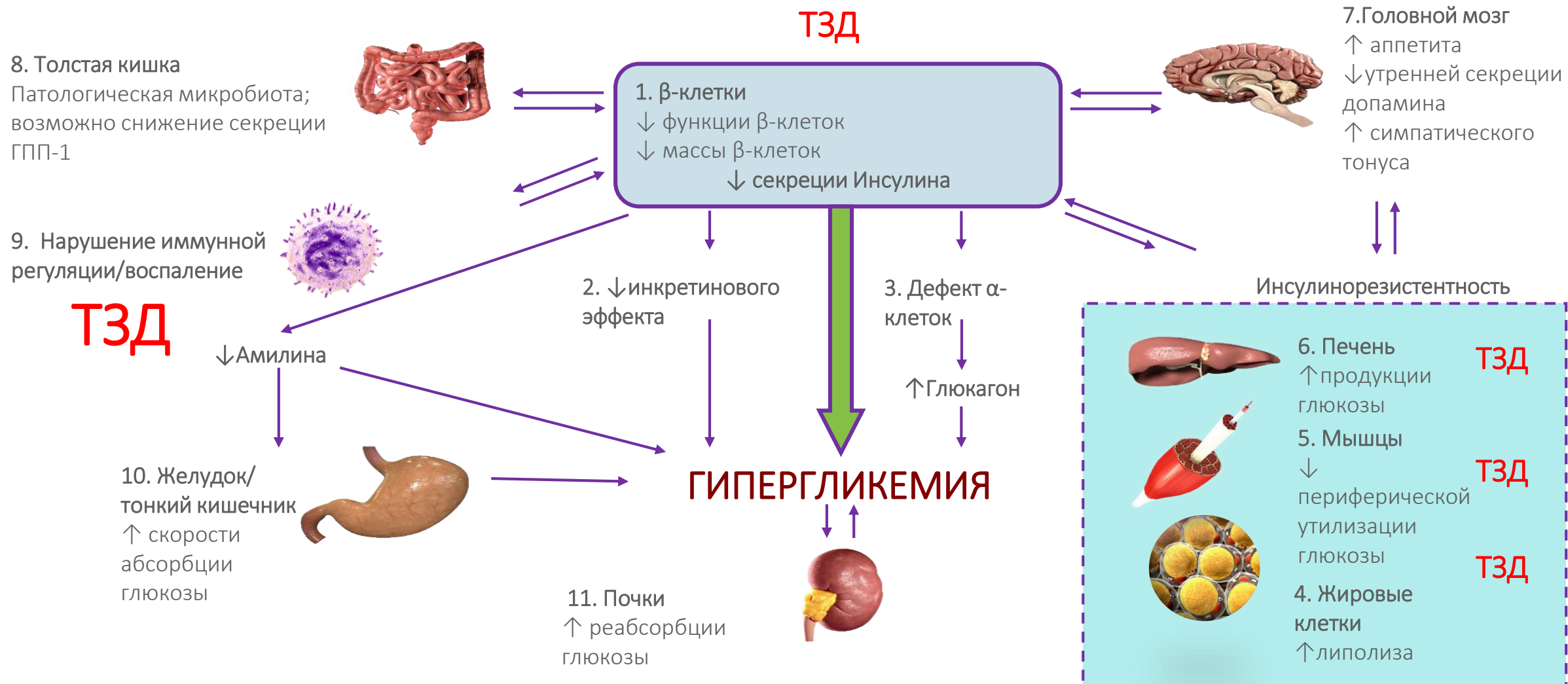
# Сравнение влияния пиоглитазона и метформина на чувствительность к инсулину

Двойное слепое КИ у пациентов  $\geq 40$  лет с недавно выявленным СД2, лекарственно наивных (HbA1c 7,5%–11,0%, средний ИМТ 31 кг/м<sup>2</sup>), рандомизированных на получение пиоглитазона или метформина в течении 32 недель



\*Достоверное отличие (P<0.05) от исходного уровня; †Достоверное отличие (P<0.05) от метформина

# РЕАЛИЗАЦИЯ ВЛИЯНИЯ ТЗД как минимум на 5 из 11 звеньев патогенеза СД2



# PROactive

**В группе пациентов с СД 2 и высоким кардиоваскулярным риском**

**Оценивало, снижает ли пиоглитазон общую смертность и макрососудистую заболеваемость**

**19 Европейских стран**

**5238 пациентов с СД**

# PROactive: оценка влияния пиоглитазона на макрососудистые события и смертность у пациентов с СД 2 и подтвержденными АССЗ

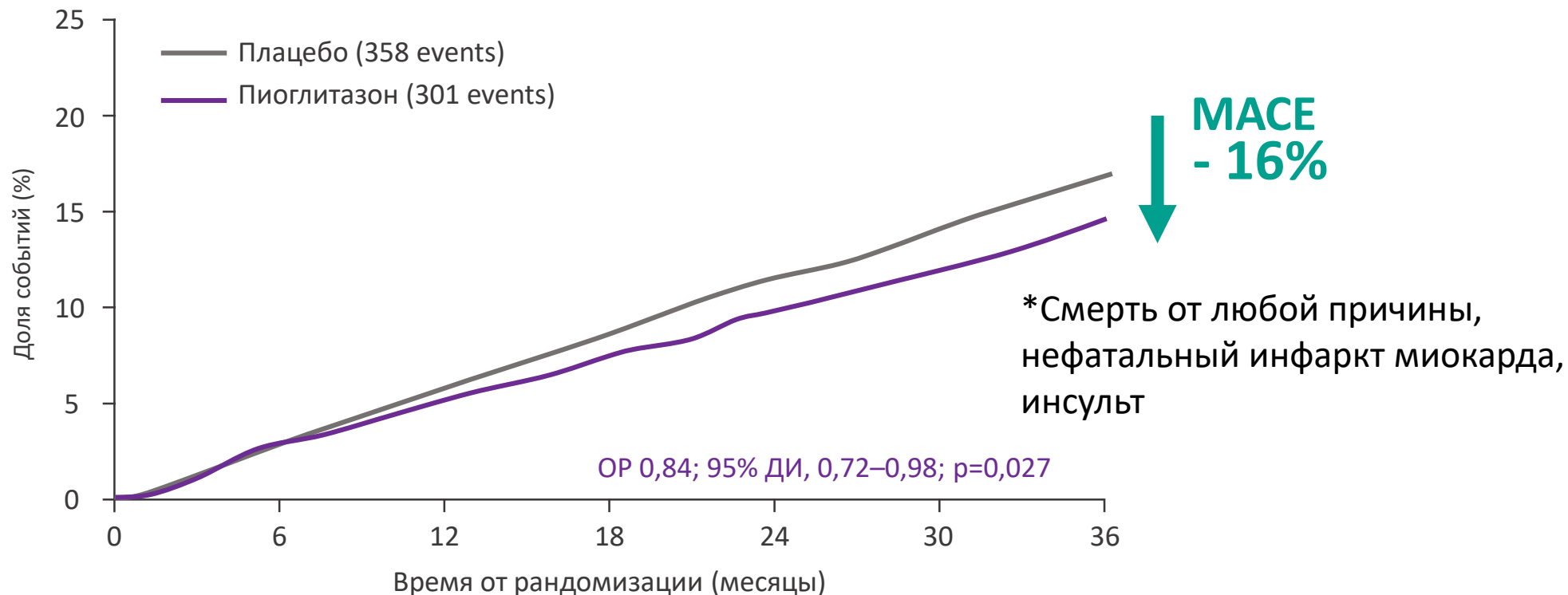
## The PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive)

- PROactive – проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное на базе 321 центров в 19 европейских странах
- 5238 пациентов с СД 2 типа и макрососудистыми осложнениями (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование не менее чем за 6 мес., ОКС не менее чем за 3 мес. до включения, атеросклероз сосудов нижних конечностей)
- Пациенты были рандомизированы в группы терапии пиоглитазоном с титрацией от 15 до 45 мг (n = 2605) или плацебо (n = 2633)
- Исходно средний возраст пациентов составлял 62 года, средняя продолжительность СД2 - 9,5 лет, средний уровень HbA1c - 8,1%
- Среднее время наблюдения составляло 34,5 месяца



# Исследование PROactive\*

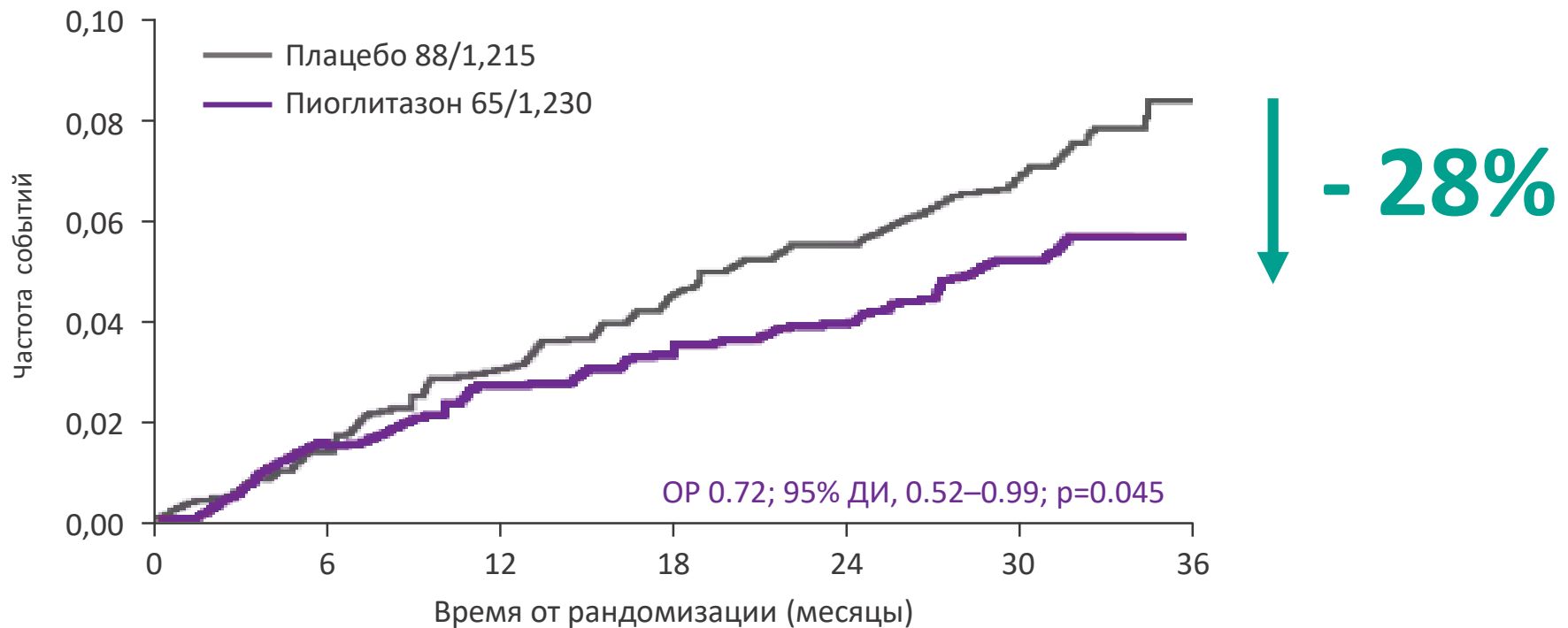
Кривая Каплана-Мейера времени до развития вторичной конечной точки\*



Пиоглитазон **НА 16% СНИЖАЛ РИСКИ СМЕРТИ** от любых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 типа и высоким риском макрососудистых событий

# PROactive(Post hoc): пиоглитазон снижал риск развития повторного инфаркта миокарда у пациентов ранее перенесших ИМ

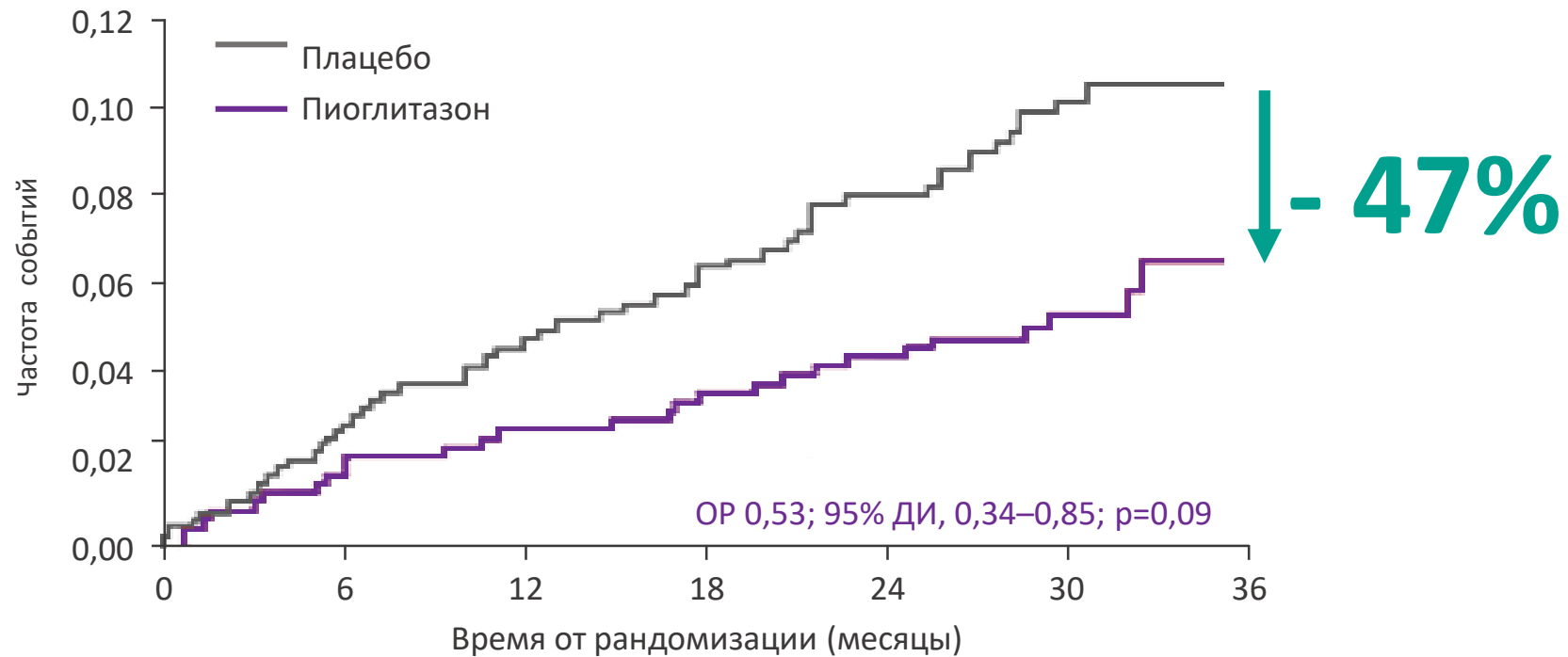
Post hoc анализ пациентов, ранее перенёвших инфаркт миокарда  
Кривая Каплана-Мейера времени до развития повторного фатального/нефатального инфаркта миокарда



**Пиоглитазон НА 28% СНИЖАЛ РИСК ПОВТОРНОГО ИМ у пациентов с СД 2 типа и ранее перенесенным ИМ**

# PROactive (Post hoc): пиоглитазон снижал риск развития повторного инсульта у пациентов ранее перенесших ОНМК

Post hoc анализ пациентов, ранее перенёсших инсульт  
Кривая Каплана-Мейера времени до развития повторного фатального/нефатального инсульта



**Пиоглитазон НА 47% СНИЖАЛ РИСК ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА**  
у пациентов с СД 2 типа и ранее перенесенным инсультом

# Пиоглитазон и кардиопротекция: механизмы

- PPAR $\gamma$  активация
- Снижение инсулинорезистентности и улучшение скорости секреции инсулина
- Улучшение эндотелиальной функции ( $\uparrow$ NO)
- Снижает воспаление ( $\downarrow$ CRP)
- Уменьшает липотоксичность
  - $\downarrow$  периваскулярный жир
  - $\downarrow$  висцеральный жир
- Уменьшает PAI - 1
- Снижает артериальное давление
- Корректирует диабетическую дислипидемию
  - $\downarrow$  Триглицериды
  - $\downarrow$  малые плотные частицы ЛПНП
  - $\uparrow$  ЛПВП

# Плеяда плеiotропных эффектов пиоглитазона: мультимодальное воздействие на множество факторов СС-риска ↓ глюкозо- и липотоксичности



# Алгоритм подбора сахароснижающей терапии



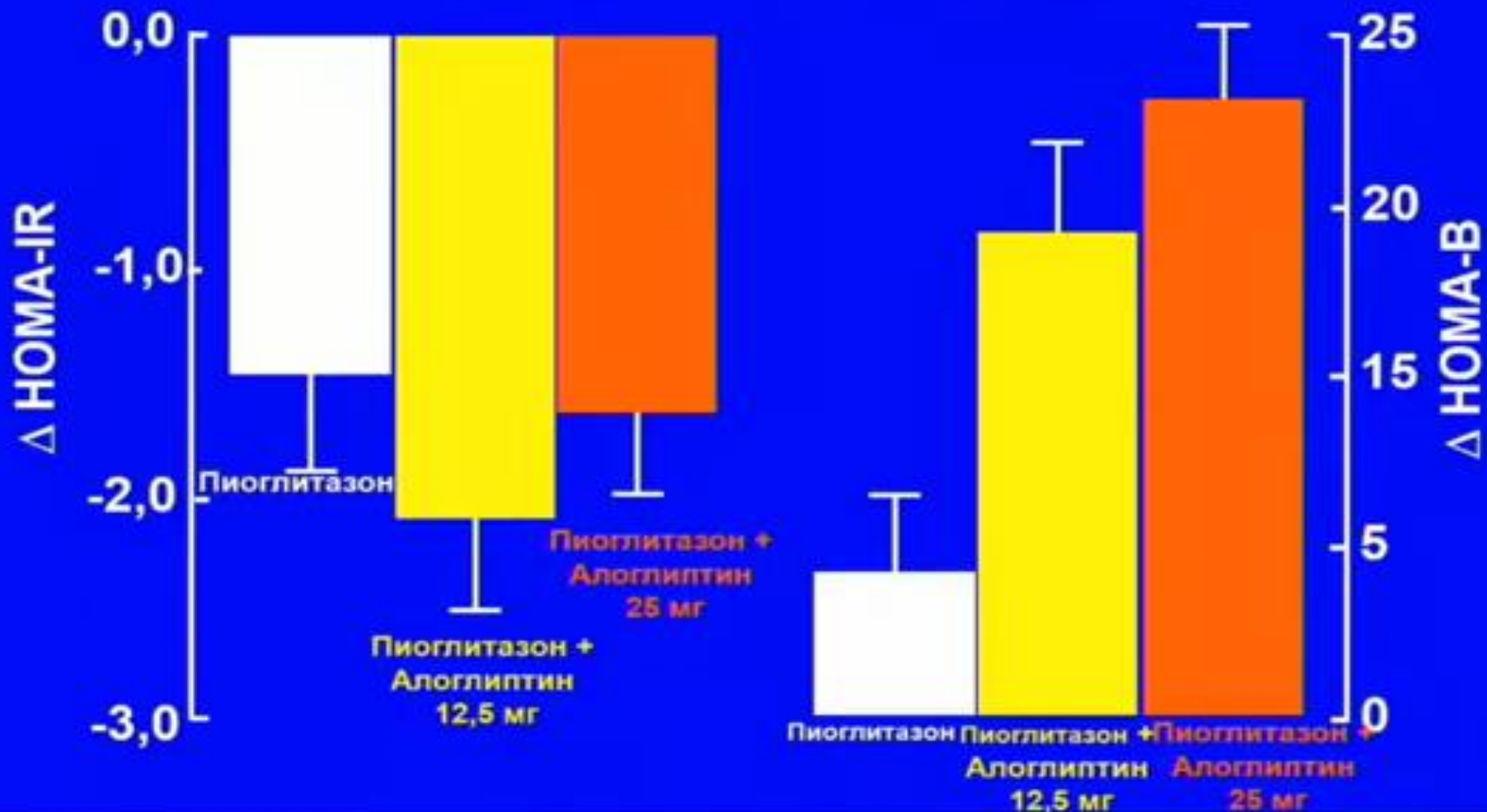
- ТЗД – единственный класс сахароснижающих препаратов, влияющий непосредственно на инсулинорезистентность
- ТЗД оказывают достаточно хорошее, устойчивое сахароснижающее действие, не сопряжены с риском гипогликемий
- **Пиоглитазон может оказывать положительное влияние на АССЗ**
- Росиглитазон не влияет на риск АССЗ
- Ограничивают применение ТЗД прибавка веса, риск отеков или развития сердечной недостаточности. Эти побочные эффекты можно уменьшить, используя среднюю дозу ( $\leq 30$  мг) пиоглитазона, или, в случае задержки жидкости, **комбинируя ТЗД с иНГЛТ-2**

# Терапия сахарного диабета 2 типа

1. Для коррекции многочисленных патофизиологических дефектов потребуются сочетание нескольких препаратов
2. Должна основываться на известных патофизиологических отклонениях, а не просто на снижении HbA1c
3. Должна быть начата на ранних этапах естественного течения СД 2 типа для замедления прогрессирующей дисфункции  $\beta$  клетки

# ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИОГЛИТАЗОНА И АЛОГЛИПТИНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ И ФУНКЦИЮ БЕТА-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (N=1554)

ДеФронзо и соавторы, JCEM 97:1615-22, 2012

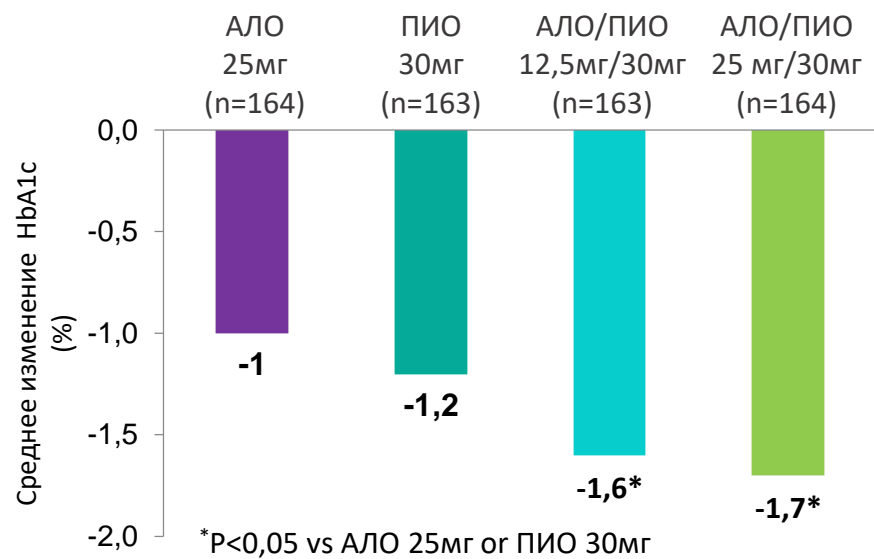




# Значительно лучший контроль гликемии при выборе терапии препаратом Инкресинк® против соответствующих монопрепаратов

26-недельное, двойное-слепое, исследование в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа неадекватным уровнем гликемии на диете и физических нагрузках рандомизированных в группы монотерапии алоглиптином, пиоглитазоном, или комбинированной терапии алоглиптин+пиоглитазон (прием отдельных таблеток) (N=655)

### НbA1c изменения к 26 неделе



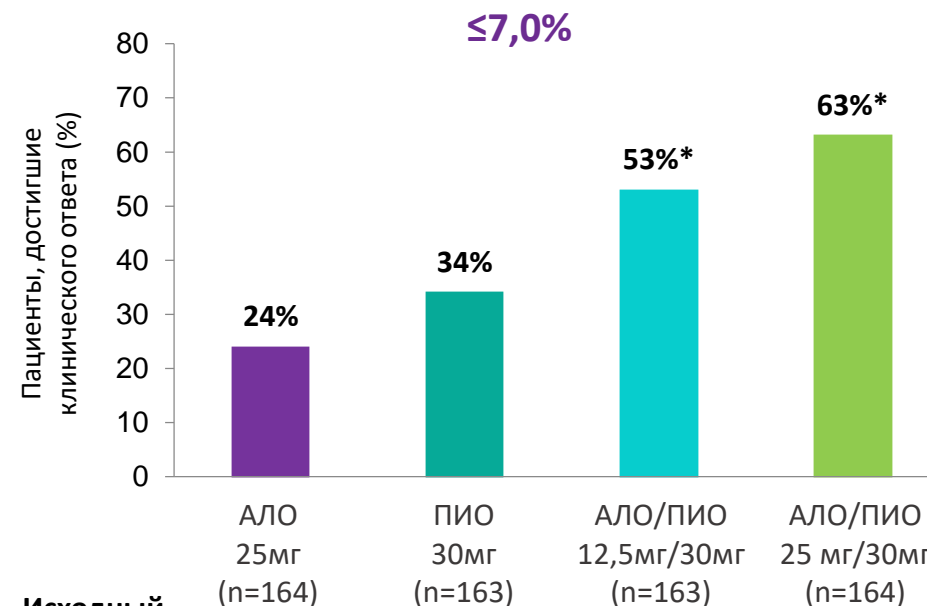
Исходный уровень НbA1c:

8,8%

8,8%

8,8%

### Пациенты, достигшие целевого НbA1c ≤7,0%



Исходный уровень НbA1c:

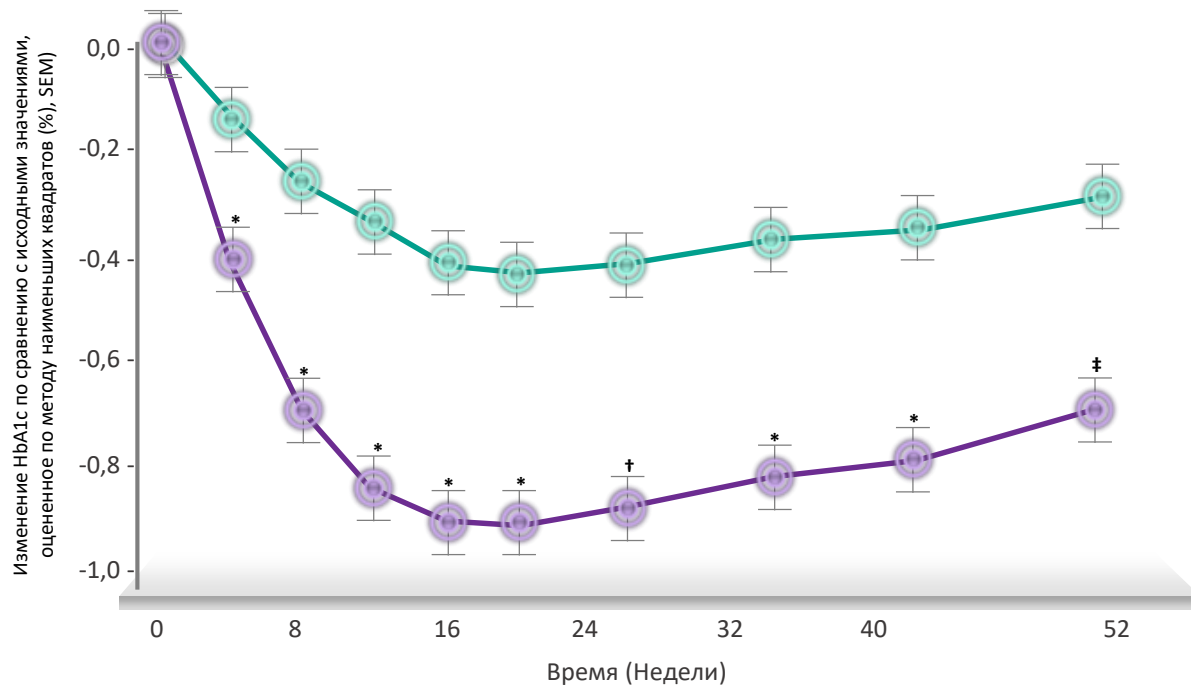
8,8%

8,8%

8,8%

# Инкресинк<sup>®</sup> (алоглиптин + пиоглитазон) быстро снижает и длительно удерживает HbA1C

АЛО добавлен к МЕТ + ПИО по сравнению с титрацией дозы ПИО<sup>1</sup>



ПИО 45 мг + МЕТ  
АЛО 25 мг + ПИО 30 мг + МЕТ

\*P<0,001 vs. препарат сравнения

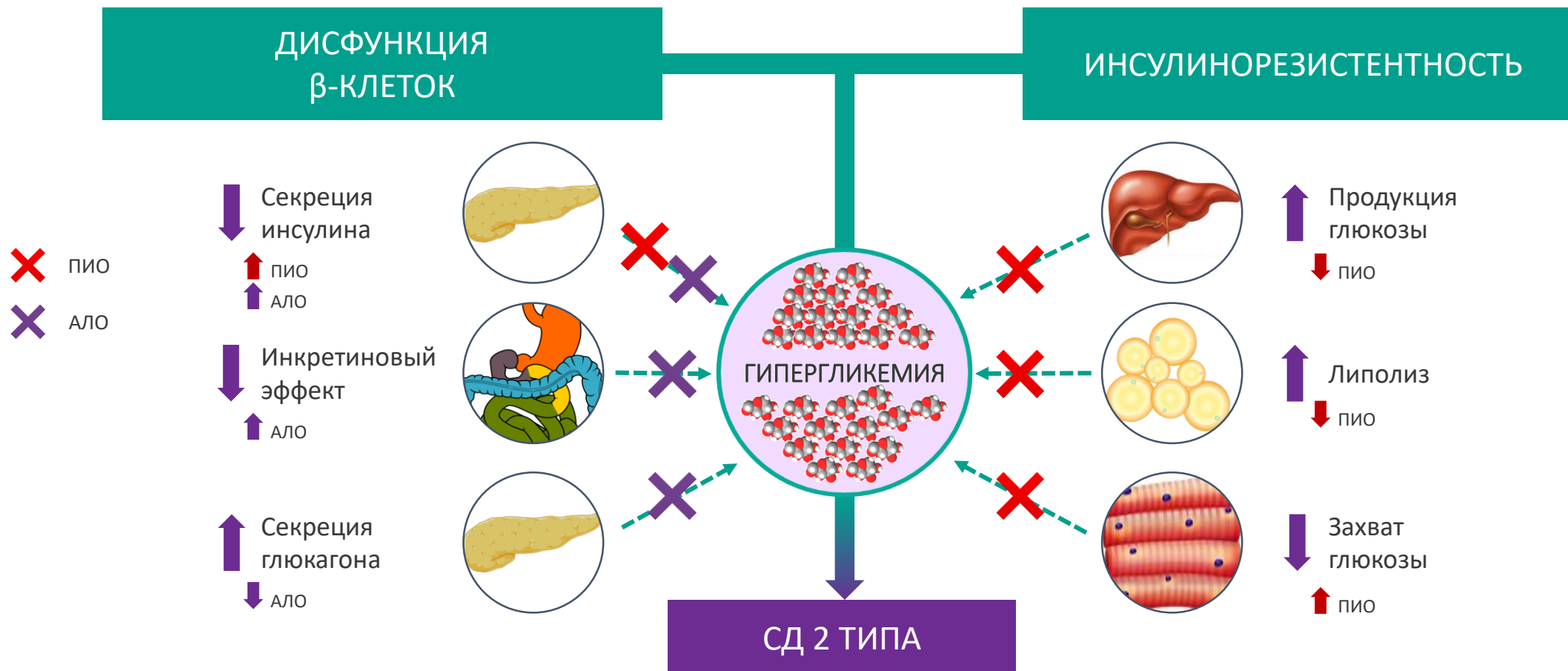
†не уступает препарату сравнения

‡не уступает препарату сравнения или превосходит его

N=803

Добавление АЛО к ПИО оказывает более выраженное сахароснижающее действие по сравнению с увеличением дозы ПИО<sup>1</sup>

# Инкресинк® - комбинация пиоглитазон + алоглиптин действие на 6 из 8 основных дефектов СД2 для улучшения контроля HbA1c



# Обоснование терапии препаратом Инкресинк® (пиоглитазон + алоглиптин)

## Алоглиптин<sup>1</sup>

- ↑ Инкретиновый эффект
- ↑ Секреция инсулина
- ↓ Секреция глюкагона

## Пиоглитазон<sup>2</sup>

- ↑ Захват глюкозы мышцами
- ↓ Продукция глюкозы печенью
- ↓ Липолиз и ↓ свободных жирных кислот плазмы

- Комбинированная терапия устраняет многочисленные патофизиологические нарушения, которые помогут клиницистам достичь и удерживать гликемические цели<sup>1</sup>
- Согласуется с руководящими принципами, рекомендующими раннюю комбинированную терапию<sup>3,4</sup>
- Гликемическая эффективность является дополнительной в двойной терапии<sup>5</sup>
- Комбинация не ассоциирована с увеличением риска гипогликемии<sup>1</sup>
- Однократный прием<sup>1</sup>

# Резюме результатов исследований эффективности Инкресинк® (алоглиптин + пиоглитазон)

- Инкресинк® позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза при СД2
- В исследованиях Инкресинк® :
  - Значительно эффективнее снижает уровень HbA1c, чем любой из компонентов в отдельности
  - Позволяет длительно удерживать HbA1c под контролем
  - Обладает рядом плейотропных эффектов:
    - Улучшает функцию  $\beta$ -клеток
    - Кардиопротекция
    - Улучшение липидного спектра
    - Замедление прогрессирования атеросклероза
    - Снижение воспаления, некроза гепатоцитов при НАБЖ
- Хорошо переносится – без увеличения общей частоты НЯ (по данным мета-анализа рки)

# Портрет пациента

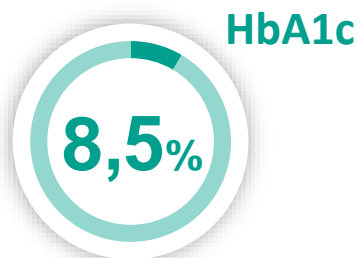


**АРКАДИЙ, 45 ЛЕТ**

Монотерапия  
метформинов

Строго следует всем  
рекомендациям по диете  
и изменению образа жизни

На максимальной дозе метформина  
2000-3000 мг.

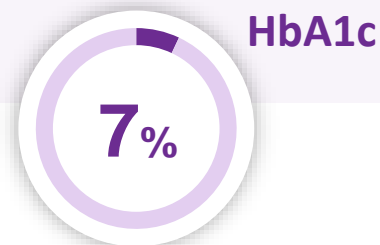


**РОМАН, 51 ГОД**

Не переносит высокие  
дозы метформина

Следует всем  
рекомендациям по диете  
и изменению образа жизни

На низкой дозе метформина  
500-1000 мг/сут и максимальной  
дозе идПП-4

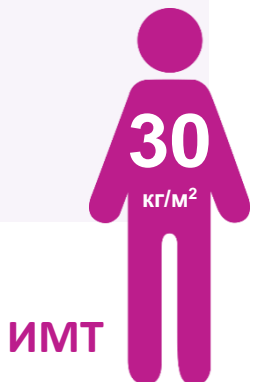
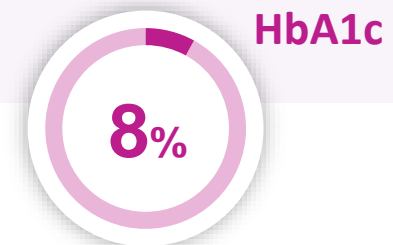


**ЛЮДМИЛА, 47 ЛЕТ**

Гликемия не контролируется в  
комбинации с Идпп-4

Старается следовать всем  
рекомендациям по диете  
и изменению образа жизни

На метформине 2000 мг.  
И максимальной дозе  
идПП-4

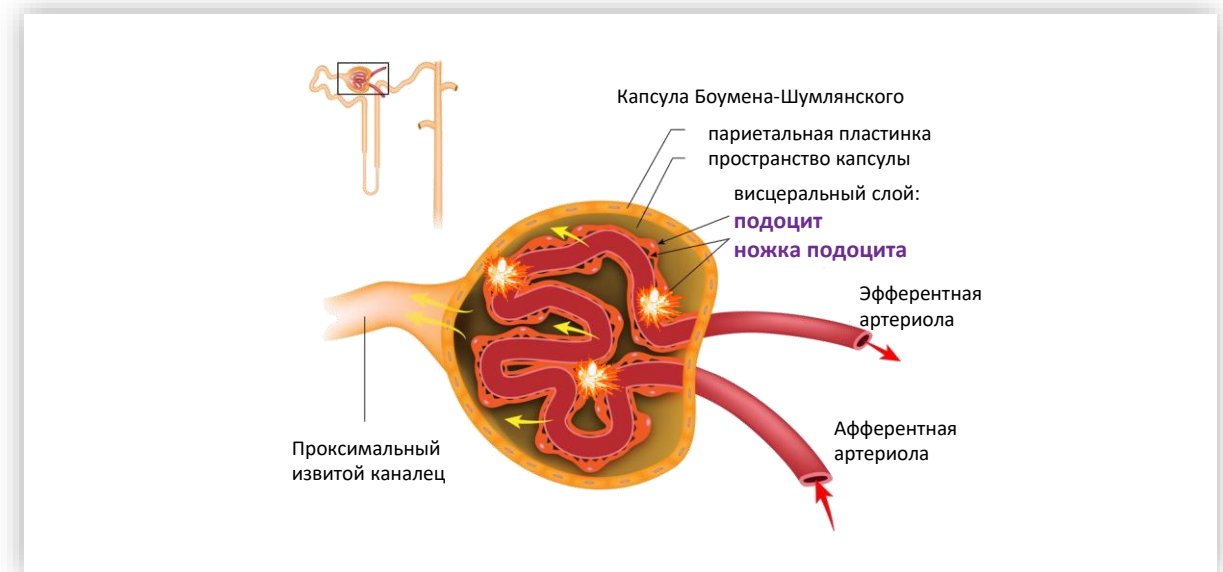
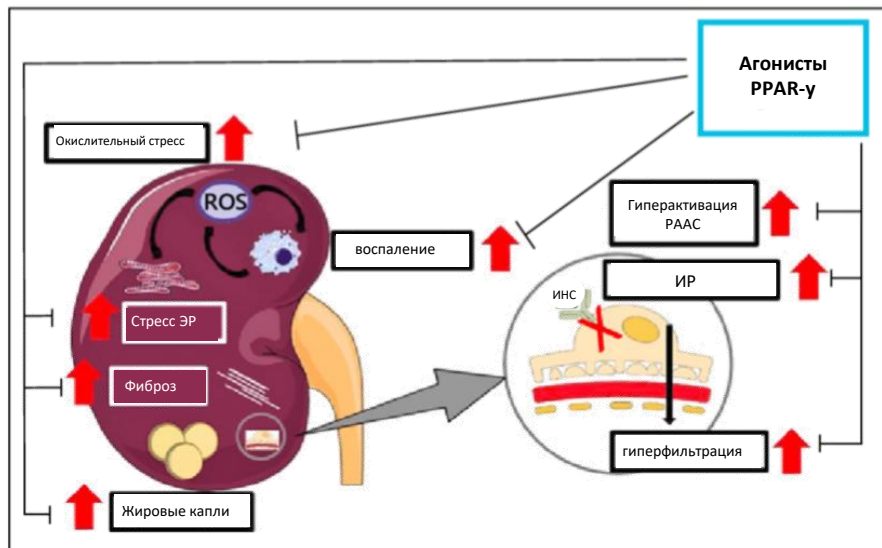
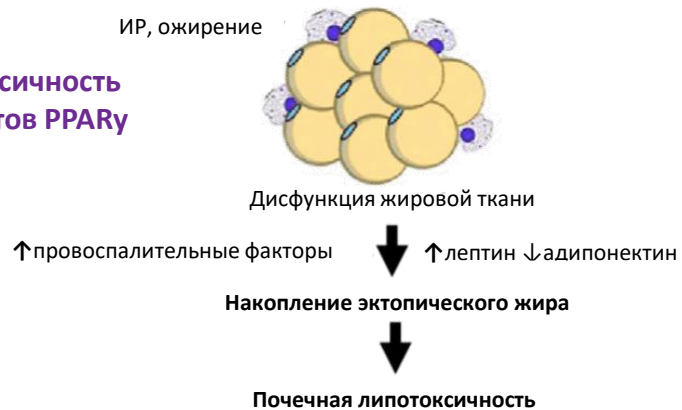




**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**

# Влияние на «почечную инсулинорезистентность» компонент нефропротективных свойств пиоглитазона

Почечная липотоксичность и эффекты агонистов PPAR $\gamma$




Липотоксичность, вызванная эктопическим накоплением липидов в почках, провоцирует окислительный стресс, фиброз, стресс ЭР, воспаление, ИР подоцитов и гиперактивацию РААС, что приводит к гиперфильтрации, потере подоцитов и развитию протеинурии. Все эти вредные эффекты могут быть обращены вспять агонистами PPAR- $\gamma$ , улучшающими работу почек в условиях ИР

Escasany, Elia et al. "Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity." Nephron vol. 143,1 (2019): 28-32. doi:10.1159/000494694

Nakamura, T et al. "Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria." Metabolism: clinical and experimental vol. 50,10 (2001): 1193-6.





# ПИОГЛИТАЗОН: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Безопасность

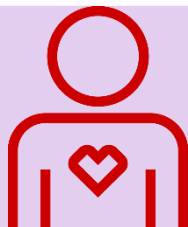
# Развитие периферических отеков



**Частота развития периферических отеков на терапии ТЗД порядка 3-5%**, в комбинации с СМ или инсулином - может повышаться до 7.5% и 10%, соответственно<sup>1,2</sup> Задержка жидкости часто имеет легкую степень тяжести и в клинике легко поддается коррекции<sup>1</sup>



По данным метаанализа 7 РКИ (n=4335) **частота развития отеков в комбинации с иДПП-4 не отличалась или была ниже (~20%)** по сравнению с монотерапией пиоглитазоном<sup>3</sup>



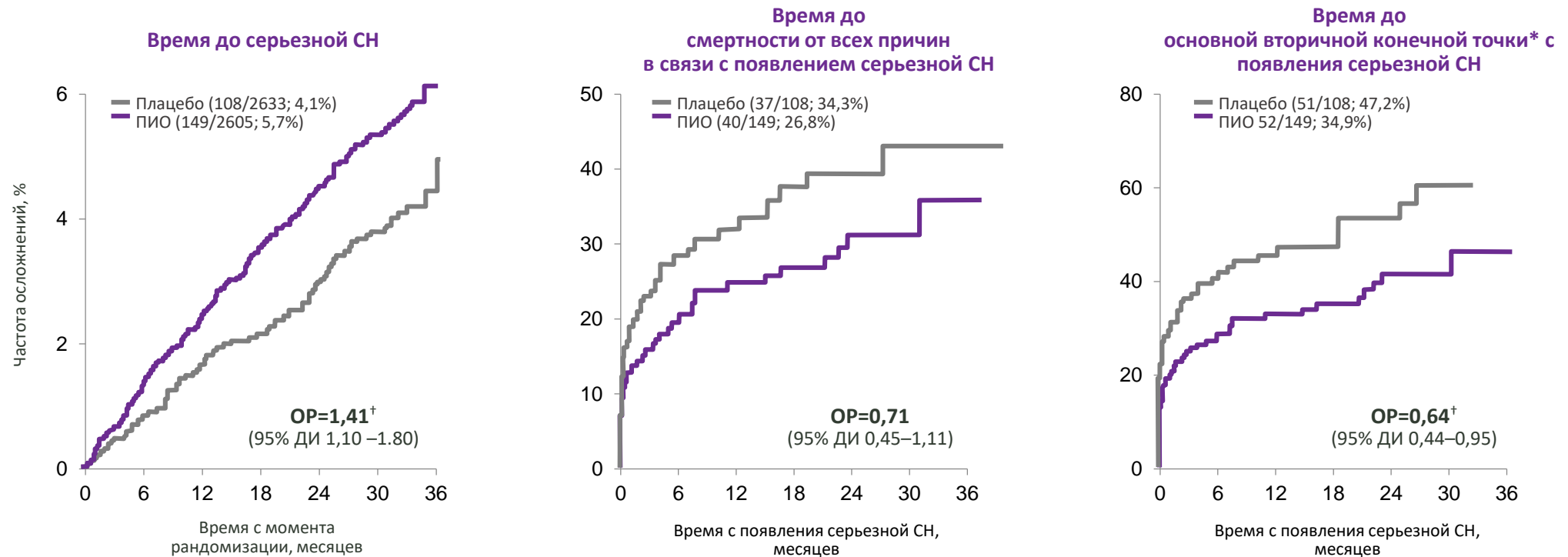
При этом крупные европейские наблюдательные исследования показывают, что **отеки лишь в редких (0,9% из 12 772 пациентов) случаях являются причиной отмены терапии пиоглитазоном**<sup>4</sup>



**Тактика нивелирования данного НЯ:** снижение дозы пиоглитазона<sup>2,5</sup>, назначение диуретиков (тиазидных, тиазидоподобных или калийсберегающих/антагонистов рецепторов альдостерона)<sup>6</sup>, совместная терапия с ИНГЛТ-2<sup>7</sup>

# Увеличение количества сообщений о СН в группе пиоглитазона может, по крайней мере частично, указывать на диагностическую ошибку из-за увеличения частоты развития отеков

Ретроспективный анализ в рамках исследования «PROactive» 08 (дополнение к стандартной терапии): плацебо vs пиоглитазон клинические исходы ХСН



В исследовании PROactive 5,7% и 4,1% пациентов, получавших пиоглитазон и плацебо, были госпитализированы по поводу застойной сердечной недостаточности. Значительных различий в последующей смертности от всех причин не наблюдалось, при этом **риск последующей смерти, возникновения инфаркта миокарда или инсульта был на 36% ниже в группе пиоглитазона, в сравнении с группой плацебо**

ДИ = доверительный интервал; СН = сердечная недостаточность; ОР = коэффициент опасности риска; ИМ = инфаркт миокарда; ПИО = пиоглитазон; PROactive = Проспективное клиническое испытание пиоглитазона при макрососудистых осложнениях; СЛ = стандарт лечения. Согласно Эрдманн Э. и соавт. (Erdmann E, et al.) (Штандль) Diabetes Care. 2007;30:2773-2778.