

Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами

Е.Д. Пешева, В.В. Фадеев✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Учитывая многокомпонентность сахарного диабета 2-го типа, а также его ассоциацию с крайне высоким риском макрососудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний), в настоящее время большое внимание уделяется выбору сахароснижающих препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента. В первую очередь предпочтение отдается представителям классов, положительно влияющих на сердечно-сосудистые исходы. Помимо относительно новых молекул (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) из поля зрения исследователей не уходит давно известный препарат пиоглитазон, входящий в группу тиазолидинионов. Важно отметить, что кардиопротективный эффект пиоглитазона подтвержден в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, в которых выявлены замедление атеросклеротического процесса и сокращение рисков сердечно-сосудистых заболеваний (PERISCOPE, CHICAGO, IRIS и PROactive). Являясь сенситайзером инсулина, пиоглитазон уменьшает инсулинорезистентность, оказывает протективный эффект на β -клетки поджелудочной железы, а также позитивно влияет на компоненты синдрома инсулинорезистентности (снижает уровень артериального давления, показателей липидного спектра) и улучшает течение неалкогольной жировой болезни печени. Наряду с указанным имеются данные о возможных побочных эффектах (увеличение массы тела, задержка жидкости, переломы), но их выраженность уменьшается при снижении дозы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, тиазолидинионы, инсулинорезистентность, гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–371. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200892

REVIEW

Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties

Ekaterina D. Pesheva, Valentin V. Fadeev✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Considering that type 2 diabetes mellitus is a multicomponent disease and is associated with an extremely high risk of macrovascular complications (myocardial infarction, stroke and death from cardiovascular diseases), at present, much attention is paid to the choice of hypoglycemic drugs, given the individual characteristics of the patient. Preference is given to drugs of those classes that have a positive effect on cardiovascular outcomes. Along with relatively new molecules (inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 and agonists of glucagon-like peptide-1 receptors), the well-known drug pioglitazone, which belongs to the thiazolidinediones group, has not left the field of attention of researchers. Importantly, the cardioprotective effect of pioglitazone has been confirmed in several large randomized trials that showed a delay in atherosclerosis and a reduced risk of cardiovascular disease (PERISCOPE, CHICAGO, IRIS and PROactive). As an insulin sensitizer, pioglitazone reduces insulin resistance, has a protective effect on pancreatic β -cells, and also has a beneficial effect on components of insulin resistance syndrome (lowers blood pressure, lipid spectrum parameters) and improves the course of non-alcoholic fatty liver disease. There is evidence of possible side effects (weight gain, fluid retention, fractures), but their severity decreases with decreasing dose of the drug.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pioglitazone, thiazolidinediones, insulin resistance, hyperglycemia, cardiovascular diseases

For citation: Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–371. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200892

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из наиболее распространенных хронических кардиометаболических заболеваний, распространенность которого стремительно увеличивается во всем мире. Как известно,

в его основе лежит несколько патогенетических механизмов, включая нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентность (ИР). При этом ИР, вероятно, является наиболее ранним метабо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фадеев Валентин Викторович** – д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, зав. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468

✉ **Valentin V. Fadeev** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468

Пешева Екатерина Дмитриевна – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения №1 клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1809-7977

Ekaterina D. Pesheva – endocrinologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1809-7977

лическим нарушением в ходе развития СД 2-го типа. Работа компенсаторных механизмов (усиление секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы) на протяжении определенного времени позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии, однако в дальнейшем наблюдается постепенное истощение собственных резервов инсулина с развитием стойкой хронической гипергликемии. Таким образом, постепенно нарастающая глюкозотоксичность оказывает негативное влияние на β -клетки поджелудочной железы, а также на чувствительность к инсулину мышц и печени.

СД является сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, а также острое нарушение мозгового кровообращения [1, 2]. При этом важно отметить, что интенсивный гликемический контроль при СД 2-го типа в первую очередь положительно влияет на развитие микроангиопатий, в то время как гипергликемия является относительно слабым фактором риска макрососудистых осложнений, т.е. атеросклероза. В крупномасштабных исследованиях по сердечно-сосудистым исходам при СД 2-го типа продемонстрировано незначительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне интенсивной сахароснижающей терапии, в отличие от воздействия на традиционные факторы риска (артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия) [3, 4].

Таким образом, в настоящее время становится ясно, что при выборе сахароснижающих препаратов важно обращать внимание не только на их сахароснижающий эффект, но и на возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Снижение ИР при СД 2-го типа является основой патогенетической терапии. Тиазолидиндионы (глитазоны) улучшают чувствительность к инсулину непосредственно за счет **активации рецепторов PPAR γ** , которые способствуют липогенезу в периферических адипоцитах, уменьшают уровень триглицеридов (ТГ), снижают активность висцеральных адипоцитов и повышают уровень адипонектина.

В настоящее время в большинстве стран зарегистрировано два представителя этого класса сахароснижающих препаратов – росиглитазон и пиоглитазон. Данные мета-анализа, продемонстрировавшие увеличение риска развития инфаркта миокарда на фоне терапии росиглитазоном в дальнейшем были опровергнуты, тем не менее «негативный осадок» остался и существенно ограничил его использование в клинической практике. На сегодняшний день в России применяют пиоглитазон как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Механизм действия

Основные эффекты тиазолидиндионов осуществляются за счет избирательного связывания препаратов с **ядерными PPAR γ -рецепторами** (*peroxisome proliferator-activated receptor*), которые экспрессируются в адипоцитах, печени, скелетных мышцах. Их активация приводит к повышенной экспрессии на мембранах клеток печени и скелетной мускулатуры транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, увеличению поглощения свободных жирных кислот и отложению их в подкожной жировой ткани, уменьшению выраженности ИР. Также глитазоны благоприятно влияют на ИР за счет уменьшения экспрессии фактора некроза опухоли α в жировой ткани, снижения уровня интерлейкина-6 и резистина [5]. Кроме того, снижение концентрации свободных жирных кислот в крови приводит к уменьшению концентрации ТГ в печени. Важно отметить, что происходит нормализация секреции адипоцитокинов, особенно адипонектина, тем самым улучшается эндотелиальная дисфункция, снижается концентрация в крови прокоагу-

лянтного ингибитора активатора плазминогена-1 и провоспалительного медиатора С-реактивного белка. Помимо прочего тиазолидиндионы способствуют поддержанию функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Улучшение их функции связано со стимуляцией рецепторов PPAR γ на β -клетках, повышенной чувствительностью β -клеток к глюкозе и уменьшением липотоксичности [6].

Важно обратить внимание на положительное влияние пиоглитазона на **липидный профиль**. Оно включает снижение свободных жирных кислот и ТГ, а также увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобразование небольших плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в более крупные и подвижные, но при этом менее атерогенные (это является ключевым компонентом в прогрессировании атеросклеротического процесса) [7, 8].

Значимым преимуществом применения пиоглитазона считается его влияние на развитие **кардиоваскулярных осложнений**. Это происходит за счет уменьшения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и, соответственно, снижения риска разрыва атеросклеротических бляшек. Также наблюдается уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных сосудов [9]. Таким образом, пиоглитазон оказывает **положительное влияние на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, включая атеросклеротический процесс, а также протективное действие на β -клетки поджелудочной железы**.

Влияние на сердечно-сосудистые факторы риска

Многочисленные работы, описывающие связь ИР и ИБС, вызвали большой интерес и заложили основу для дальнейшего исследования эффектов пиоглитазона. Предполагалось, что применение препаратов из группы тиазолидиндионов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском может иметь положительный эффект в **уменьшении риска развития сердечно-сосудистых событий**. Крупные исследования, изучавшие этот вопрос, продемонстрировали регресс атеросклеротического процесса и снижение связанных с ним рисков сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) на фоне применения пиоглитазона [10–13].

Например, в **проспективном исследовании PROactive** продемонстрированы достижения значимого результата, включающего достоверное снижение общего количества фатальных случаев инфарктов и инсультов, и общее число смертных случаев, хотя и не выявлено статистически достоверного снижения риска коронарных осложнений [14]. Существует как минимум 8 ретроспективных или проспективных наблюдательных когортных исследований, показывающих, что пиоглитазон значительно снижает неблагоприятные исходы ССЗ и/или общую смертность у пациентов с СД 2-го типа [15, 16].

Таким образом, имеются убедительные сердечно-сосудистые преимущества при использовании пиоглитазона: тиазолидиндионы соответствуют требованиям к современным сахароснижающим препаратам, воздействуя на основные патогенетические компоненты СД.

Метаболические эффекты

Синдром ИР включает в себя группу кардиометаболических нарушений, каждое из которых представляет собой независимый фактор риска ССЗ. При этом пиоглитазон оказывает положительный эффект на каждый из компонентов данного синдрома [17]. Он уменьшает ИР, снижает уровень гликемии и гликированного гемоглобина, также снижает артериальное давление (АД) и оказывает благоприятное влияние на липидный профиль (снижение уровня ТГ и свободных жирных кислот, увеличение ЛПВП). Кроме того, пиоглитазон сокращает атерогенность ЛПНП,

Рис. 1. Последовательное прогрессирующее поражение печени.



Таблица 1. Влияние пиоглитазона на факторы риска возникновения ССЗ [18]

Сердечно-сосудистые факторы риска	Эффекты пиоглитазона
Ожирение (висцеральное)	Улучшается перераспределение жировой ткани*
АГ	Снижение АД
Гипертриглицеридемия	Уменьшение ТГ
Низкий уровень холестерина ЛПВП	Увеличение уровня ЛПВП
Маленькие плотные частицы ЛПНП	Превращаются в более крупные и подвижные ЛПНП
Эндотелиальная дисфункция	Улучшается
Гипергликемия	Устойчивое снижение уровня гликированного гемоглобина
Воспаление (высокочувствительный С-реактивный белок)	Снижается
Липотоксичность	Происходит обратный процесс
НАСГ/НАЖБП	Улучшается
Ингибитор активатора плазминогена-1	Снижается
Гиперинсулинемия	Снижается
ИР	Снижается

*Несмотря на то что у пациентов, принимающих пиоглитазон, может увеличиваться объем висцеральной жировой ткани, при этом снижается содержание печеночного и мышечного жира.

меняя их структуру. Препарат также приводит к перераспределению жировой ткани из висцерального депо брюшной полости, печени и скелетных мышц в подкожные депо.

Влияние пиоглитазона на стеатогепатит/ неалкогольную жировую болезнь печени

Ожирение и СД 2-го типа являются основными факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП): примерно у 70% этих людей развивается НАЖБП, которая характеризуется накоплением более 5% жира в печени. Среди данной группы пациентов у 40% из них происходит прогрессирование до неалкогольного стеатогепатита, а в дальнейшем у 20% прогрессирует до фиброза с последующим развитием цирроза печени (рис. 1). Эти состояния ассоциированы с повышенной смертностью, необходимостью трансплантации печени и повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы.

У пациентов с НАЖБП/НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) наблюдаются большинство компонентов метаболического синдрома, в том числе выраженная ИР, а также повышенный риск ССЗ. При сравнении влияния пиоглитазона на структурное состояние печени с другими сахароснижающими препаратами (агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) выявлено его положительное влияние на пациентов с НАЖБП. Поскольку пиоглитазон снижает ИР, липотоксичность и положительно влияет на атеросклеротические ССЗ, он обладает значительными преимуществами в отношении НАЖБП и НАСГ, в том числе в отношении печеночных трансаминаз [18] (табл. 1).

Вопросы безопасности

Наряду с перечисленными преимуществами препарата стоит затронуть возможные неблагоприятные эффекты пиоглитазона: влияние на массу тела, задержка жидкости в организме с развитием отеков, снижение минеральной плотности костной ткани (табл. 2).

Увеличение массы тела

Увеличение массы тела является широко известным эффектом применения пиоглитазона. Как правило, прибавка составляет 2–3 кг и во многом связана с накоплением подкожного жира, а также с некоторой задержкой жидкости, и это имеет дозозависимый эффект [19]. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть признаком нарастающей сердечной недостаточности, поэтому следует внимательно следить за динамикой массы тела. Увеличение массы тела может быть минимизировано путем ограничения дозы пиоглитазона 15–30 мг/сут [22]. Также существуют данные, что соблюдение правильной диеты ослабляет этот нежелательный эффект пиоглитазона [23]. При этом важно отметить, что наблюдается уменьшение объема висцерального жира за счет его перераспределения, что **приводит к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.**

Отечный синдром и сердечная недостаточность

Возможная задержка жидкости с развитием отечного синдрома, как и увеличение массы тела, имеет дозозависимый характер и наблюдается у 3–5% пациентов, принимающих пиоглитазон в монотерапии, в комбинации с препаратом сульфонилмочевин или инсулином – может повышаться до 7,5% и 10% соответственно [19, 24]. Это обусловлено наличием рецепторов PPAR γ в дистальном отделе нефрона, который стимулирует реабсорбцию натрия, при активации, действуя в том же месте, что и альдостерон. Таким образом, происходит снижение экскреции натрия в дистальных отделах почек с последующим увеличением объема циркулирующей крови и периферической вазодилатацией артерий. Потенциальное развитие отеков может привести к усугублению сердечной недостаточности. При лечении пациентов, у которых есть хотя бы один фактор риска развития застойной сердечной недостаточности (например, перенесенный инфаркт миокарда, ИБС, АГ, гипертрофия левого желудочка), необходимо начинать **с самой низкой доступной дозировки и постепенно увеличивать ее.** Пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения массы

Таблица 2. Преимущества и риски, связанные с терапией пиоглитазоном [22]

Преимущества	Риски
<ul style="list-style-type: none"> • Выраженное и стойкое снижение уровня гликированного гемоглобина • Низкий риск гипогликемии • Улучшает ИР • Улучшает функцию β-клеток • Предотвращает прогрессирование нарушения толерантности к глюкозе в СД 2-го типа • Нивелирует факторы риска ССЗ (повышает ЛПВП, снижает ТГ, АД, воспаление) • Уменьшает микроальбуминурию • Уменьшает ССЗ в группе пациентов высокого риска с СД (метаанализы PROactive, IRIS) • Уменьшает ССЗ у пациентов с СД и хроническим заболеванием почек • Улучшает эндотелиальную дисфункцию • Улучшает течение НАСГ/НАЖБП 	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение массы тела, но при этом уменьшается висцеральный, печеночный и мышечный жир • Задержка жидкости/сердечная недостаточность • Переломы костей (дистальные кости, ассоциированные с травмами) • Рак мочевого пузыря (не установлено)

тела или отеков. При изучении сердечно-сосудистых исходов у лиц, применявших пиоглитазон, отмечено увеличение числа сообщений о развитии сердечной недостаточности, однако это не привело к увеличению смертности, более того, по данным исследования PROactive положительный эффект снижения риска трехкомпонентной точки MACE сохранился в группе пациентов, у которых наблюдалось развитие тяжелой сердечной недостаточности – ОР 0,64 (95% ДИ 0,436–0,946); $p=0,025$. Это может быть связано с **кардиопротективным эффектом пиоглитазона** [20].

Влияние на минеральную плотность костной ткани

Существуют неоднозначные данные относительно возможного увеличения риска переломов на фоне применения пиоглитазона. Предположительно, данный эффект может быть связан со снижением синтеза эстрогенов и увеличением резорбции костной ткани. Повышенный риск переломов зафиксирован у пациентов с СД 2-го типа, и это преимущественно касалось женщин в постменопаузе либо одновременно принимающих препараты глюкокортикоидов или ингибиторы протонной помпы. Они ассоциированы с травмой преимущественно в дистальных отделах конечностей (предплечье, запястье, голеностоп, стопа, большеберцовая кость). В связи с отсутствием достоверных данных нельзя с уверенностью сказать об истинном увеличении риска переломов. Однако рекомендуется обратить на это внимание при назначении пиоглитазона пациентам с высоким риском низкотравматичных переломов (женщины в постменопаузе более старшего возраста), провести оценку минеральной плотности костной ткани и своевременное начало патогенетической терапии в случае необходимости.

Рак мочевого пузыря

Пиоглитазон проявляет сахароснижающий эффект за счет активации PPAR γ [1], которые экспрессируются не только в адипоцитах, но и в других тканях (например, мочевом пузыре). Различные метаанализы, посвященные этому вопросу, выявили дозозависимый эффект, а также взаимосвязь между продолжительностью применения [21]. В исследовании PROactive пиоглитазон показал некую взаимосвязь с повышенным риском рака мочевого пузыря [14]. Однако при дальнейшем 10-летнем наблюдении заболеваемость раком мочевого пузыря была схожа у пациентов, получавших плацебо и пиоглитазон (26 против 28 соответственно). Последующие долгосрочные исследования также не смогли подтвердить увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря среди пациентов, получающих пиоглитазон. Однако, основываясь на предшествующих данных, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) предупреждает об этом риске. Таким образом, перед назначением пиоглитазона следует оценить факторы риска рака мочевого пузыря (риски включают возраст, курение, воздействие некоторых профессиональных или химиотерапевтических агентов, например циклофосфида, или предшествующее лучевое лечение в области малого

таза). Перед началом терапии пиоглитазоном следует исследовать любую макроскопическую гематурию. Также пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу, если во время лечения развивается гематурия или другие симптомы, такие как дизурия или частые позывы к мочеиспусканию.

Пиоглитазон не рекомендован к применению при:

- выраженных отеках любого генеза;
- сердечной недостаточности I–IV функционального класса;
- кетоацидозе;
- раке мочевого пузыря или раке мочевого пузыря в анамнезе;
- беременности и лактации.

Заключение

Последние алгоритмы медицинской помощи при СД сохраняют свою рекомендацию о том, что терапией 1-й линии остается метформин наряду с изменением образа жизни, включая контроль массы тела и физические нагрузки. У пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ в качестве терапии 2-й линии следует рассматривать агонисты глюкагоноподобного пептида-1 или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Однако эти новые классы лекарств обладают высокой стоимостью и противопоказаны при развитии почечной недостаточности (наиболее часто требуется отмена препарата при скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,72 м²), в то время как пиоглитазон имеет более широкие возможности в этой связи (отмена при скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин/1,72 м²). Учитывая данные, обобщенные выше, пиоглитазон обладает существенными преимуществами относительно ССЗ. Не стоит забывать о благоприятном действии препарата на компоненты метаболического синдрома, в том числе относительно стеатогепатита и НАЖБП. В случае выбора этой группы сахароснижающих препаратов стоит помнить о необходимости оценки потенциального риска и пользы от применения препарата, а также о возможности оптимизации терапии путем коррекции режима дозирования и сочетания препарата с другими лекарственными средствами.

В России недавно зарегистрирована фиксированная комбинация алоглиптина с пиоглитазоном – препарат Инкресинк®. Применение новой фиксированной комбинации обосновано с точки зрения патогенеза СД 2-го типа, поскольку оба компонента препарата разнонаправленно и в то же время аддитивно воздействуют на большее число патогенетических механизмов диабета, длительно и устойчиво контролируют гликемию, показали наличие ряда плейотропных эффектов и дополнительного профилактического воздействия в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Важно отметить, что фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона имеет низкий риск гипогликемии и простой прием – один раз в день, поэтому переход на Инкресинк® – логичный последовательный шаг в тера-

пии СД 2-го типа у пациентов без надлежащего контроля гликемии на предшествующей терапии метформином или на комбинации метформина с ингибитором дипептидил-пептидазы 4-го типа, а также у пациентов, которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:514-521.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017;376:1407-18.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003;52(3):667-74.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307.
- Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2654-60.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
- Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781.
- De Jong M, Vander Worp HB, Vander Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:134. DOI:10.1186/s12933-017-0617-4
- Erdmann E, Harding S, Lam H, et al. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:266-73.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013927.
- Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (insulin resistance intervention after stroke). *Circulation*. 2018;137:455-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458
- DeFronzo RA, Mehta RJ, Schnure JJ. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2013;41:132-47.
- Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44-51.
- Nesto R, Bell D, Bonow R, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-63. DOI:10.2337/diacare.27.1.256
- Lago R, Singh P, Nesto R. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-36.
- Tang H, Shi W, Fu S, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7(4):1070-80.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-43. DOI:10.1177/1479164118825376
- Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Dalir Abdolahinia E, et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):56-60. DOI:10.1177/2042018815574229
- Scherthamer G, Currie CJ, Scherthamer GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl. 2(Suppl. 2):S155-61. DOI:10.2337/dcS13-2031

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU