

ГЛЮТАЗОН®

Піоглітазон

Протокольний інсуліносенситайзер

45 мг (mg) 28 (14x2) таблеток
ГЛЮТАЗОН®
Кожна таблетка містить:
піоглітазону гідрохлориду
у перерахуванні на
піоглітазон.....45 мг (mg)

30 мг (mg) 28 (14x2) таблеток
ГЛЮТАЗОН®
Кожна таблетка містить:
піоглітазону гідрохлориду
у перерахуванні на
піоглітазон.....30 мг (mg)

15 мг (mg) 28 (14x2) таблеток
ГЛЮТАЗОН®
Кожна таблетка містить:
піоглітазону гідрохлориду
у перерахуванні на
піоглітазон.....15 мг (mg)

ПСС
МЕТФОРМІН

ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ

- 1 Зручне дозування 15, 30, 45 мг
- 2 Можливість комбінування з усіма класами ПЦЗП¹
- 3 Потрійна комбінована терапія з метформіном та похідними сульфонілсечовини²


Kusum Pharm
Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
Тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

Глютазон® № UA/11871/01/01, № UA/11871/01/02, № UA/11871/01/03. Склад. Діюча речовина: піоглітазон; 15 мг, 30 мг або 45 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемічні засоби за виключенням інсулінів. Тіазолідиндіони. Код АТС А10В G03. Клінічні характеристики. Показання. Лікування цукрового діабету II типу. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компоненту препарату. Серцева недостатність (стадії I–IV NYHA), тяжкі порушення функції печінки, діабетичний кетоацидоз, цукровий діабет I типу. Спосіб застосування та дози. Глютазон® приймають дорослі перорально 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Дозу препарату добирають індивідуально. Початкова доза піоглітазону становить 15 мг або 30 мг, за необхідності дозу можна підвищити до 30–45 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза – 45 мг. Побічні реакції. З боку органів зору: поширені – порушення зору. Інфекції: поширені – інфекції верхніх дихальних шляхів; непоширені – синусит. З боку нервової системи: поширені – гіпестезія; непоширені – безсоння. Інші: поширені – збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

Дані щодо діючої речовини: піоглітазон.

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021, American Diabetes Association, Diabetes Care 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S111-S124. 2. Згідно з інструкцією для медичного застосування РП: №UA/11871/01/01, № UA/11871/01/02, № UA/11871/01/03.

Ефективність терапії піоглітазоном неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і без нього

Піоглітазон ефективний як засіб довготривалої терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з предіабетом або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Оскільки досі неясно, як наявність ЦД 2 типу впливає на ефективність препарату, було проведено проспективне порівняльне дослідження (n=101) з вивчення метаболічних і гістологічних відповідей на піоглітазон у пацієнтів із НАСГ і предіабетом і у хворих на НАСГ і ЦД 2 типу. Результати цього дослідження показали, що піоглітазон однаково ефективний як у пацієнтів із ЦД 2 типу, так і без нього, але зниження вираженості фіброзу і підвищення чутливості клітин печінки до інсуліну були вираженішими у хворих на ЦД 2 типу. Тому необхідні подальші дослідження для визначення механізмів, за допомогою яких піоглітазон ефективніший у лікуванні захворювань печінки саме в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Ключові слова: жирова дистрофія печінки, НАЖХП, стеатоз, піоглітазон, резистентність до інсуліну, тiazолідиніони.

Неалкогольний стеатогепатит – важлива проблема охорони здоров'я в усьому світі. Механізм розвитку захворювання поки що до кінця не вивчений, але, імовірно, ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку НАСГ і фіброзу. Незважаючи на ці спостереження, немає робіт, в яких би порівнювали ефективність фармакотерапії в групі пацієнтів із НАСГ з/без ЦД 2 типу.

Результати недавнього дослідження в когорті пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і предіабетом або ЦД 2 типу продемонстрували, що гістологічна відповідь на піоглітазон становила 60%. Проте результати інших досліджень показали, що пацієнти з ЦД 2 типу не досягнули первинної кінцевої точки, незважаючи на зниження вираженості фіброзу. Ця обставина призвела до суперечок у питаннях ефективності піоглітазону. Тому порівняльне дослідження метаболічної і гістологічної дії піоглітазону у хворих на НАСГ з/без ЦД 2 типу могло б значуще вплинути на особливості ведення таких пацієнтів.

Пацієнти і методи

У дослідженні, яке тривало з 2008 по 2014 рік, взяв участь 101 пацієнт (віком від 18 до 70 років) із гістологічно підтвердженим НАСГ в поєднанні з предіабетом (n=49) або ЦД 2 типу (n=52). Діагноз предіабету або ЦД 2 типу встановлювали на підставі анамнезу захворювання, рівнів глюкози натще, глікозованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і результатів перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) відповідно до рекомендацій Американської діабетологічної асоціації (ADA). Критерії виключення: зловживання алкоголем (еквівалент спирту ≥ 30 мл/добу в чоловіків і ≥ 20 мл/добу в жінок); будь-яке інше захворювання печінки, крім НАСГ (вірусний або аутоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вілсона, медикаментозно-індукований гепатит); ЦД 1 типу; клінічно значущі захворювання нирок, легень і серцево-судинної системи в анамнезі.

Дизайн дослідження

Пацієнти були випадковим чином поділені на 2 групи. Перша група стартувала з 30 мг піоглітазону щодня з подальшою титрацією дози до 45 мг/добу протягом 2 місяців. Друга група отримувала плацебо. Тривалість прийому становила 18 місяців. Усі учасники були консультовані щодо модифікації способу життя і зниження добової калорійності їжі (на 500 ккал). До початку прийому препаратів і після його закінчення пацієнтам проводили такі дослідження: магнітно-резонансна протонна спектроскопія печінки (H-MRS), еуглікемічний гіперінсулінімічний клемп-метод, ПГТТ, подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA), біопсія печінки.

Всімдесять три учасники, які завершили 18-місячний курс, увійшли до подальшого лонгitudинального спостереження. Пацієнтам було запропоновано взяти участь у подальшій 18-місячній відкритій фазі дослідження із застосуванням піоглітазону. Через 36 міс від початку спостереження пацієнтам повторно були проведені: ПГТТ, DXA і біопсія печінки.

Печінкові результати

Первинна кінцева точка була визначена як зменшення активності НАСГ не менш ніж на 2 бали без прогресування фіброзу. Вторинними кінцевими точками були розрішення НАСГ і поліпшення індивідуальних гістологічних показників. У кінці дослідження всі біопсійні зразки вивчалися досвідченим патологом, який не знав анамнез пацієнта, історію фармакотерапії та результати попередніх обстежень. Діагноз встановлювали на підставі стандартних гістологічних критеріїв.

Отримані результати

Пацієнти з НАСГ були рандомізовані за клінічними і гістологічними характеристиками, а також наявністю ЦД 2 типу або предіабету. За віком хворі на ЦД 2 типу були трохи старші пацієнтів із предіабетом (54 \pm 8 проти 47 \pm 12 років;

p=0,001), але всі учасники спостереження були порівняними за гендерною приналежністю, індексом маси тіла (ІМТ) і загальним умістом жиру. Як і очікувалося, у пацієнтів із ЦД 2 типу зазначали вищу концентрацію глюкози натще (137 \pm 31 проти 106 \pm 8 мг/дл; p<0,001), HbA_{1c} (6,9 \pm 1,0 проти 5,7 \pm 0,5%; p<0,001) і тенденцію до вищих концентрацій інсуліну в плазмі натщесерце (15 [8–22] проти 10 [6–16] мкМО/мл; p=0,07).

Чутливість до інсуліну була знижена в обох групах на всіх тканинних рівнях, але більш значуще – у пацієнтів із ЦД 2 типу. Внутрішньопечінковий вміст тригліцеридів (ВПТ) був порівняним в обох групах, також не зазначалося будь-яких відмінностей у рівнях [аспартатамінотрансферази] АСТ або [аланінамінотрансферази] АЛТ. Проте в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали більш виражені запалення й фіброз.

Гістологічні результати після лікування піоглітазоном

На тлі лікування піоглітазоном первинної кінцевої точки однаковою мірою досягли пацієнти з предіабетом і ЦД 2 типу (60 проти 70% відповідно). Аналогічний ефект спостерігали і в групі плацебо (48 проти 46%). Однак розрішення НАСГ після терапії піоглітазоном було статистично достовірним тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу (60 проти 16%; p=0,002), чого не спостерігалося в пацієнтів із предіабетом (55 проти 29%; p=0,12).

Загалом зміни проявів НАСГ в обох групах учасників – із ЦД 2 типу і предіабетом – після 18 міс терапії піоглітазоном виявилися аналогічними. Щодо індивідуальних гістологічних параметрів (стеатоз, запалення, балонна дистрофія і фіброз) також спостерігали схожу відповідь в обох групах. Однак після детальнішої гістологічної оцінки було виявлено, що лише в групі пацієнтів із ЦД 2 типу відбувалося статистично значуще поліпшення фіброзу після 18 міс прийому піоглітазону, якщо порівнювати з плацебо (-0,5 \pm 0,9 проти 0,2 \pm 1,2; p=0,042), чого не спостерігали в пацієнтів із предіабетом (-0,4 \pm 0,9 проти -0,2 \pm 0,7; p=0,66). Ця різниця пояснювалася переважно тенденцією до швидшого прогресування фіброзу у хворих на ЦД 2 типу, які отримували плацебо. Поліпшення стеатозу після терапії піоглітазоном було аналогічним у пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Однак тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали значно кращий результат щодо запалення і балонної дистрофії проти плацебо.

Зміни клінічних показників після терапії піоглітазоном

У пацієнтів із предіабетом не було виявлено значних змін рівня глюкози в плазмі натще або HbA_{1c}. Зміни рівня АЛТ в плазмі були помірними і статистично недостовірними. Водночас застосування піоглітазону в пацієнтів із предіабетом було асоційоване зі значущим зниженням рівня інсуліну в плазмі і суттєвим збільшенням рівня адипонектину в плазмі проти плацебо.

У хворих на ЦД 2 типу терапія піоглітазоном супроводжувалася значнішим поліпшенням рівнів глюкози в плазмі натще, HbA_{1c}, амінотрансфераз і фрагментів цитокератину-18 у плазмі, якщо порівняти з пацієнтами з ЦД 2 типу з групи плацебо. Але при порівнянні взаємозв'язку між лікуванням піоглітазоном і статусом діабету тільки для рівнів глюкози плазми та інсуліну через 2 год після ПГТТ було показано значний взаємозв'язок між ефектом піоглітазону і наявністю діабету 2 типу.

Зміни рівня ВПТ і чутливості до інсуліну на тлі терапії піоглітазоном

В обох групах пацієнтів на H-MRS було показано аналогічне зниження вмісту ВПТ після лікування піоглітазоном. У групах плацебо (ЦД 2 типу і предіабет) були отримані аналогічні результати незалежно від вихідного рівня (дефіцит 500 ккал). Чутливість до інсуліну клітин печінки і скелетної мускулатури однаково покращилася в групах пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Лише в жирових клітинах чутливість до інсуліну підвищилася більш значуще в пацієнтів із ЦД

2 типу, але в обох групах було зазначено пригнічення вироблення вільних жирних кислот (англ. free fatty acid, FFA).

Більшість показників у групах плацебо впродовж 18 міс були аналогічними (предіабет / ЦД 2 типу) незалежно від вихідних значень. Однак у хворих на діабет зазначалося вираженіше, але статистично недостовірне зниження чутливості до інсуліну.

Довгострокові ефекти після лікування піоглітазоном

Загалом 63 пацієнти пройшли 36-місячне спостереження. Із них 34 було рандомізовано в групу піоглітазону (18 – із ЦД 2 типу і 16 – із предіабетом). Антропометричні, клінічні та гістологічні зміни в цих пацієнтів після 18-місячної терапії зберігалися й через 36 міс в обох групах.

Обговорення результатів

Чинні гайдлайни припускають, що прийом піоглітазону покращує гістологічні характеристики печінки в пацієнтів із НАСГ і з/без ЦД 2 типу. Однак пряме порівняння раніше не проводилося. У наведеній роботі були продемонстровані аналогічні результати в пацієнтів із предіабетом / ЦД 2 типу, але з деякими важливими застереженнями, пов'язаними з тяжчим перебігом НАСГ на тлі ЦД 2 типу. Найважливіший висновок дослідження полягає в тому, що пацієнти з предіабетом і НАСГ отримують майже таку саму користь від терапії піоглітазоном, як і хворі з ЦД 2 типу.

У пацієнтів із ЦД 2 типу під час гістологічного дослідження печінки був зазначений значно вищий ступінь запалення і фіброзу. Ба більше, через 18 міс спостереження в пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігали тенденцію до більшого прогресування фіброзу у хворих на ЦД 2 типу. Чи є такий несприятливий прогноз при ЦД 2 типу наслідком гіперглікемії або результатом дії іншого невідомого механізму, залишається дискусійним питанням. У наведеному аналізі пацієнти з ЦД 2 типу також мали тяжчу інсулінорезистентність, що є ще одним потенційним фактором прогресування НАСГ за наявності ЦД 2 типу.

Через тяжче захворювання печінки і швидше його прогресування очікувалося, що пацієнти з ЦД 2 типу отримають більше користі від терапії піоглітазоном. Однак результати дослідження показали, що реакція пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу була схожою. Також були зазначені деякі клінічно важливі відмінності, які потребують подальшого вивчення. Підвищення чутливості жирових клітин до інсуліну на тлі терапії піоглітазоном було значнішим у хворих на ЦД 2 типу, хоча в обох групах пацієнтів було виявлено аналогічне пригнічення FFA. Відповідно, було зазначено значніше поліпшення ознак НАСГ, запалення і балонної дистрофії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Зменшення ознак фіброзу після 18 міс прийому піоглітазону виявилось аналогічним у пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу. Але якщо порівняти з плацебо, воно було статистично значущим тільки в групі ЦД 2 типу. Із цього можна зробити висновок, що за відсутності лікування в пацієнтів із діабетом 2 типу фіброз прогресує швидше навіть упродовж відносно короткого терміну (18 міс). Це узгоджується з попередніми дослідженнями. Гістологічні зміни після прийому піоглітазону були аналогічними після 6; 18; 24 і навіть 36 міс терапії.

Роль гіперглікемії в розвитку і прогресуванні НАСГ залишається нез'ясованою. Терапія піоглітазоном асоційована із суттєвим поліпшенням глікемічного контролю у хворих на діабет 2 типу, але без значних змін глікемії і рівня HbA_{1c} у пацієнтів із предіабетом. Утім поліпшення гістологічних параметрів зазначено в обох групах. Це означає, що вплив піоглітазону на глікемічний контроль може грати меншу роль у гістологічній відповіді при НАСГ, ніж лікування інсулінорезистентності.

Отже, можна стверджувати – терапія піоглітазоном асоційована з позитивною відповіддю в групах пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Ці результати дають підстави припустити, що піоглітазон може забезпечувати однакові метаболічні і гістологічні переваги для пацієнтів із НАСГ і предіабетом / ЦД 2 типу. Більш значне поліпшення ознак НАСГ може вказувати на специфічні механізми дії піоглітазону в популяції хворих на ЦД 2 типу. Хоча вплив на фіброз аналогічний в обох групах, піоглітазон може гальмувати його прогресування, що спостерігається за наявності ЦД 2 типу. Ці відмінності потребують подальшого вивчення в рамках масштабніших досліджень.

Реферативний огляд статті Fernando Brill et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes.

Підготувала Ірина Чумак