

Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова, П.О. Жаркова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
ma@uni-med.ru

Аннотация

Сахарный диабет 2 типа является серьезным кардиометаболическим заболеванием, представляющим одну из самых актуальных проблем современной медицины. Количество больных сахарным диабетом неуклонно увеличивается с каждым годом. Развитие поздних осложнений, вызывающих поражение глаз, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем, инвалидизирует, существенно снижает качество и сокращает продолжительность жизни. Являясь многофакторным заболеванием, сахарный диабет требует назначения сахароснижающих препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента. В первую очередь это препараты, оказывающие плейотропное влияние на органы-мишени. К таким препаратам относятся пиоглитазон, входящий в группу тиазолидиндионов, и алоглиптин, относящийся к ингибиторам дипептидилпептидазы 4. В последнее время обновилась доказательная база в отношении эффективности пиоглитазона в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, в частности ишемического инсульта, в связи с чем пиоглитазон в настоящее время рассматривается как перспективный инструмент в профилактике серьезных осложнений диабета. Комбинированное и дополняющее друг друга действие пиоглитазона и алоглиптина оказывает разностороннее воздействие на звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа. В данном обзоре рассматриваются механизмы влияния препаратов на контроль течения сахарного диабета 2 типа и его осложнений, а также данные о безопасности и эффективности комбинации алоглиптин+пиоглитазон в снижении риска развития макрососудистых диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, глюкозозависимая секреция инсулина, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндионы, алоглиптин, пиоглитазон, макрососудистые осложнения.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Жаркова П.О. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 39–48.

DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0048

Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova, Polina O. Zharkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
ma@uni-med.ru

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a serious cardiometabolic disease, being one of the most urgent problems of modern medicine. The number of patients with diabetes mellitus has been increasing steadily year after year. The delayed sequelae, causing damage to the eyes, kidney, as well as to cardiovascular and nervous systems, results in disability, significantly reduced quality of life and reduced life expectancy. Diabetes mellitus, being a multifactorial disease, requires prescribing antihyperglycemic drugs, taking into account the patient's individual characteristics. First of all, these are medications, exerting pleiotropic effects on the target organs. These medications include pioglitazone, which belongs to the group of thiazolidinediones, and alogliptin, which belongs to DPP-4 inhibitors. Recently, the evidence base on pioglitazone efficacy in reducing the risk of cardiovascular events, in particular the ischemic stroke, has been updated. That is why pioglitazone is currently considered to be a promising instrument for prevention of severe diabetes complications. Synergistic and complementary action of pioglitazone and alogliptin has a multifaceted effect on the components of the type 2 diabetes mellitus pathogenesis. The review is addressing the mechanisms of the medication effects on the control of type 2 diabetes and its complications, as well as the data on the alogliptin/pioglitazone combination safety and efficacy in reducing the risk of the diabetes macrovascular complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, glucose-stimulated insulin secretion, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, thiazolidinediones, alogliptin, pioglitazone, macrovascular complications.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Zharkova P.O. Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 39–48 DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0048

Введение

Число больных сахарным диабетом (СД) увеличилось за последние годы вдвое и составило в 2019 г. более 463 млн случаев, основная часть которых приходится на СД 2 типа. По прогнозам Международной диабетической

федерации, численность больных СД продолжит прогрессивно увеличиваться и уже к 2030 г. составит около 580 млн человек [1]. Как известно, диабет имеет множество осложнений, в том числе микро- и макроангиопатии, существенно снижающие качество жизни пациен-

тов, инвалидизирующие, сокращающие продолжительность жизни и приводящие к смерти. С 2000 г. смертность от СД и его осложнений увеличилась на 70% у женщин и на 80% у мужчин [2]. При этом в структуре причин смертности у пациентов с СД лидирующие позиции по-прежнему занимают сердечно-сосудистые события. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю болезней сердца и инсультов сегодня приходится 16 и 11% всех случаев смерти в мире соответственно, что составляет около 9 млн ежегодно [2]. Пациенты с СД, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), относятся к группе наиболее повышенного риска развития повторных событий [3]. В связи с чем чрезвычайно актуально изучение различных новых превентивных инструментов, направленных, в том числе, на вторичную профилактику сосудистых событий, включая ИИ, особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена как одной из самых уязвимых групп. Как известно, основными факторами риска развития сердечно-сосудистых событий являются характерные для большинства пациентов с СД 2 типа артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, возраст старше 50 лет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР). Так как преобладающая часть пациентов с СД 2 типа относится к категории высокого сердечно-сосудистого риска, в целях профилактики повторных инсультов на первый план в ведении зачастую выходят не просто удовлетворительный гликемический контроль, но и воздействие на основные факторы риска макрососудистых событий [3]. Именно поэтому управление заболеванием с использованием современных разнонаправленных препаратов должно быть основано на коррекции указанных параметров кардиометаболического риска.

В то же время, несмотря на наличие широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов и постоянное совершенствование алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, в реальной клинической практике у большого числа больных не удается достичь минимизации риска развития сосудистых событий, в том числе инсультов, сопровождающихся высокой частотой инвалидизации и смерти пациентов. Это может быть обусловлено как проблемами в выборе тактики лечения врачом, в том числе связанными с опасениями врача в отношении риска гипогликемий при интенсивной терапии, так и снижением приверженности пациента при назначении нескольких групп препаратов. Для преодоления этих сложностей многие исследовательские программы направлены на изучение и расширение возможностей внедрения фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов.

Новый взгляд на возможности пиоглитазона: вторичная профилактика инсультов при СД

Основными патофизиологическими факторами, играющими роль в прогрессировании СД 2 типа, являются инсулинорезистентность и дисфункция островковых (β - и α -) клеток. В связи с чем в лечении пациентов в большинстве случаев целесообразно применять препа-

раты, воздействующие на различные звенья патогенеза СД. Препаратами, преимущественно влияющими на инсулинорезистентность, являются бигуаниды и тиазолидиндионы (ТЗД). Основной терапевтический эффект ТЗД заключается в увеличении чувствительности периферических тканей к инсулину и одновременном влиянии на липидный обмен. Пиоглитазон, относящийся к классу ТЗД, является высокоаффинным агонистом рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Препараты данной группы подавляют глюконеогенез в печени и при наличии ИР улучшают утилизацию глюкозы в мышечной и жировой ткани [4]. PPAR- γ изменяет транскрипцию многочисленных генов в мышечной и жировой ткани, регулирующих углеводный и липидный обмен. Рецепторы PPAR- γ находятся в скелетных мышцах, печени и почках, но значительная их часть расположена в жировых клетках и моноцитах [5]. ТЗД проникают в клетку и образуют комплекс ТЗД-PPAR- γ , находящийся на рибосомах. Как только инсулин соединяется с рецептором, активный комплекс ТЗД-PPAR- γ усиливает функции инсулина. Известно протективное действие пиоглитазона на β -клетки поджелудочной железы, обусловленное способностью данного класса препаратов влиять на восстановление субстрата инсулинового рецептора [6]. В жировой ткани PPAR- γ оказывает влияние на дифференцировку клеток, обеспечивая формирование адипоцитов малых размеров, обладающих высокой чувствительностью к инсулину, при этом ТЗД способствуют накоплению липидов в жировой ткани с уменьшением содержания в крови свободных жирных кислот [6, 7].

С открытием новых препаратов, продемонстрировавших выраженное влияние на профилактику сердечно-сосудистых событий, парадигма в контроле СД в последнее время претерпела революционную смену фокусировки внимания на негликемических кардиопротективных свойствах препаратов. Несмотря на опасения, связанные с потенциальными нежелательными эффектами пиоглитазона, в первую очередь увеличением веса и повышением риска развития сердечной недостаточности, которые привели к устойчивому снижению частоты назначений пиоглитазона в клинической практике [8–10], в ряде исследовательских работ изучалась комплексная метаболическая и биологическая роль пиоглитазона в развитии тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо снижения уровня глюкозы в сыворотке, пиоглитазон обладает плеiotропными эффектами, положительно модулирует многочисленные сердечно-сосудистые функции и факторы риска, такие как системное артериальное давление, уровни липидов крови, ИР, системное воспаление, что приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [11]. Систолические и диастолические показатели на фоне приема пиоглитазона были ниже примерно на 5 мм рт.ст. [7, 12, 13]. Пиоглитазон определяет снижение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме; он также превращает маленькие плотные атерогенные частицы ЛПНП в более крупные и повышает уровень холестерина липопротеидов

Рис. 1. Влияние пиоглитазона на сосудистую систему и факторы риска сердечно-сосудистых событий (адаптировано из [21]).
 Fig. 1. Effects of pioglitazone on the vascular system and cardiovascular risk factors (adapted from [21]).



высокой плотности (ЛПВП) [14–16]. Кроме того, активация PPAR-γ оказывает противовоспалительный эффект, воздействуя на такие биологически активные агенты, как интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-9), фактор некроза опухоли (ФНО), а также подавляет фактор роста эндотелия сосудов, снижает уровень протромботических цитокинов [17, 18]. В то же время необходимо отметить, что наблюдаемые преимущества пиоглитазона в кардиометаболическом континууме не относятся к классовым эффектам ТЗД, так как другой агент этого класса, росиглитазон, по данным нескольких метаанализов, был ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. Точные механизмы остаются неясными, по-видимому, они связаны с противовоспалительным, антиоксидантным, антифиброзным и вазодилатирующим действиями. Таким образом, наряду с устойчивым снижением ИР и сахароснижающим эффектом пиоглитазон можно рассматривать как протективный агент в отношении значимых параметров сосудистого риска (рис. 1).

Отдельного внимания заслуживает имеющаяся на сегодняшний день большая доказательная база пиоглита-

зона в отношении вторичной профилактики ИИ. В нескольких крупных исследовательских работах проанализированы возможности данного препарата в группе пациентов с факторами риска развития или перенесенными нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Результаты этих работ стали основой для особенного фокуса внимания на вторичной профилактике инсультов при использовании пиоглитазона. В табл. 1 представлены основные характеристики наиболее значимых актуальных исследований, посвященных данной теме [22].

Совокупный анализ указанных исследований продемонстрировал, что добавление пиоглитазона к стандартной терапии было ассоциировано со снижением риска повторных инсультов на 32% и серьезных сердечно-сосудистых событий на 25%. В то время как в отношении общей смертности и сердечной недостаточности значимых эффектов получено не было [2].

При детальном разборе исследований было показано, что еще в 2005 г. в исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) проведена оценка эффективности добавления пиоглитазона к

Таблица 1. Характеристика исследований, посвященных оценке возможностей пиоглитазона в профилактике инсультов.
Table 1. Characteristics of studies, focused on assessing the potential of using pioglitazone for prevention of stroke.

Исследование	IRIS	J-SPIRIT	PROactive
Год публикации	2016	2015	2007
Страна	Интернациональное	Япония	Европа
Исследуемые пациенты	Ишемический инсульт или ТИА, возраст ≥ 40 лет, ИР, исключены пациенты с уровнем глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл или $HbA_{1c} \geq 7\%$	Ишемический инсульт или ТИА, возраст ≥ 20 лет, нарушенная толерантность к глюкозе или недавно диагностированный СД	Подгруппа людей, недавно перенесших инсульт, возраст 35–75 лет, длительность СД не менее 9 лет
Контрольная группа	Плацебо	Диета или другое лечение	Плацебо
Численность. Пиоглитазон/контрольная группа	1939/1937	63/57	486/498
Наличие инсульта. Пиоглитазон/контрольная группа	127/154	4/7	27/51
Частота повторных инсультов, %. Пиоглитазон/контрольная группа	6,5/8,0	6,3/12,3	5,6/10,2
Женщины, %	35	24	39
Возраст, лет	63,5 (10,6)	68,5 (40–89)	62,3 (7,5)
Уровень HbA_{1c} , %	5,8 (0,4)	6,0 (0,4)	8,1 (1,4)
Уровень глюкозы крови натощак, мг/дл	98,3 (10,0)	-	-
Индекс массы тела	30,0 (5,5)	24,2 (3,3)	30,8 (4,8)
Другая терапия			
Статины, %	82,5	46	32
Антиагреганты, %	92,2	84,5	83
Антикоагулянты, %	11,5	15,8	-
Среднее наблюдение, лет	4,8	2,8	2,9
Результаты			
Изменение HbA_{1c} , %. Пиоглитазон/контрольная группа	-	-0,06/0,07	-
Изменение глюкозы крови натощак, мг/дл. Пиоглитазон/контрольная группа	-3,0/1,4	-	-
Возникновение макрососудистых событий	Инфаркт миокарда + инсульт	-	Нефатальный инсульт + нефатальный инфаркт + сердечно-сосудистая смерть

основной терапии пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В группе, получавшей исследуемый препарат, отметили снижение общей смертности и вероятность повторного возникновения инсульта на 16% по сравнению с контрольной группой (относительный риск – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$). Однако по первичной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ампутация ноги, острый коронарный синдром, шунтирование сердца или реваскуляризация сосудов нижних конечностей) не было достигнуто статистически значимого снижения (ОР 0,90; 95% ДИ 0,80–1,02; $p=0,095$). К тому же в этом исследовании подтверждается благоприятное воздействие пиоглитазона на липидный профиль пациентов как один из значимых факторов риска развития кардиометаболических нарушений. Длительный прием пиоглитазона на фоне диеты и пероральной сахароснижающей терапии привел к снижению уровня триглицеридов на 13% и увеличению уровня ЛПВП на 9%. Таким образом, пиоглитазон оказался эффективен в уменьше-

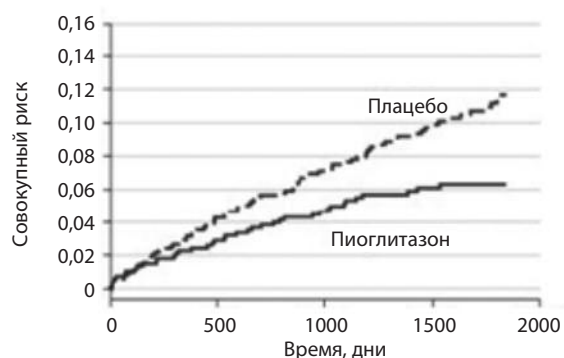
нии повторных инсультов и сердечных событий, но не снижал число периферических артериальных событий [23]. Не менее значим дополнительный ретроспективный анализ данных исследования PROactive, по результатам которого было получено значимое снижение риска повторного инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85; $p=0,009$) и повторного ИМ – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; $p=0,045$) [24, 25].

Другой немаловажной работой, посвященной возможностям пиоглитазона в профилактике сосудистых событий, является исследование IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), в котором у пациентов с ИР, ранее перенесших инсульт, риск повторного фатального и нефатального инсульта в течение 5 лет наблюдения был ниже на 25% ($p<0,007$) [26]. В 2019 г. был выполнен дополнительный субанализ исследования IRIS, который включил участников с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 5,7 до 6,4% или уровнем глюкозы в плазме натощак от 5,55 до 6,94 ммоль/л и был направлен на анализ эффективности пиоглитазона в зависимости от

Рис. 2. Эффекты пиоглитазона у пациентов с предиабетом, перенесших инсульт, при удовлетворительной приверженности терапии. А – инсульт или инфаркт миокарда (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,84; $p=0,004$). В – инсульт (ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,99; $p=0,04$). С – острый коронарный синдром (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85; $p=0,01$). D – инсульт/инфаркт миокарда/госпитализация по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,61; 95% ДИ 0,42–0,88; $p=0,008$). E – впервые возникший диабет (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,33; $p<0,001$). (Адаптировано из [27].)

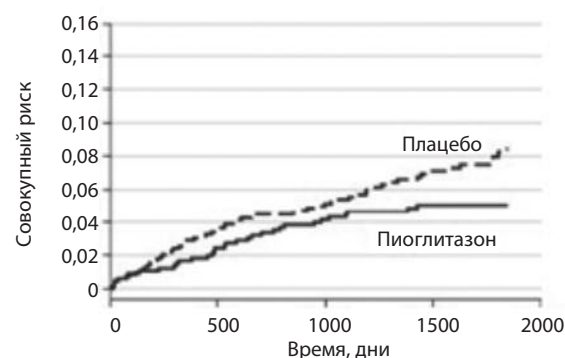
Fig. 2. Effects of pioglitazone in stroke survivors with prediabetes in case of satisfactory treatment adherence. (Adapted from [27]).

A. Инсульт или инфаркт миокарда



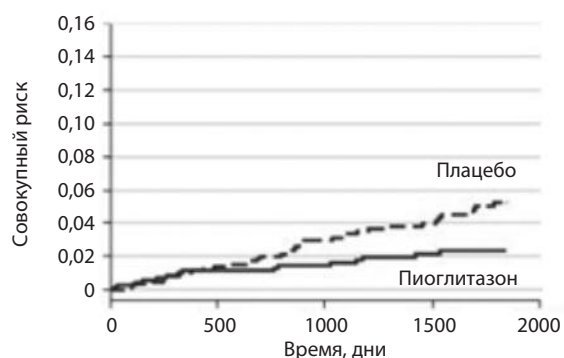
No. at risk	
Пиоглитазон	644 613 553 414
Плацебо	810 752 660 470

B. Инсульт



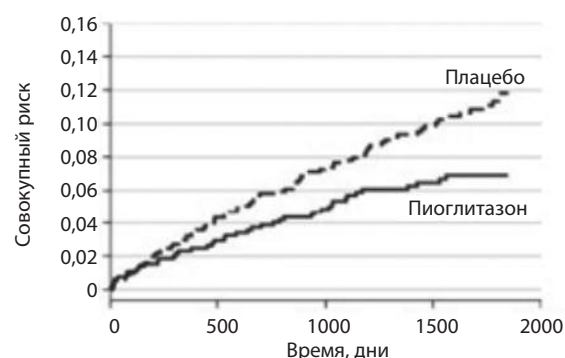
No. at risk	
Пиоглитазон	644 615 555 415
Плацебо	810 757 673 484

C. Острый коронарный синдром



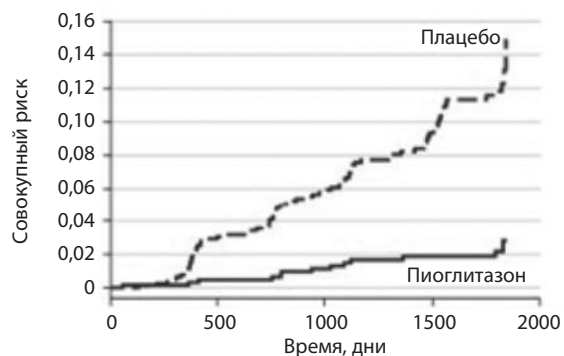
No. at risk	
Пиоглитазон	644 623 569 430
Плацебо	810 772 682 492

D. Инсульт / инфаркт миокарда / госпитализация по поводу сердечной недостаточности



No. at risk	
Пиоглитазон	644 613 553 413
Плацебо	810 752 660 470

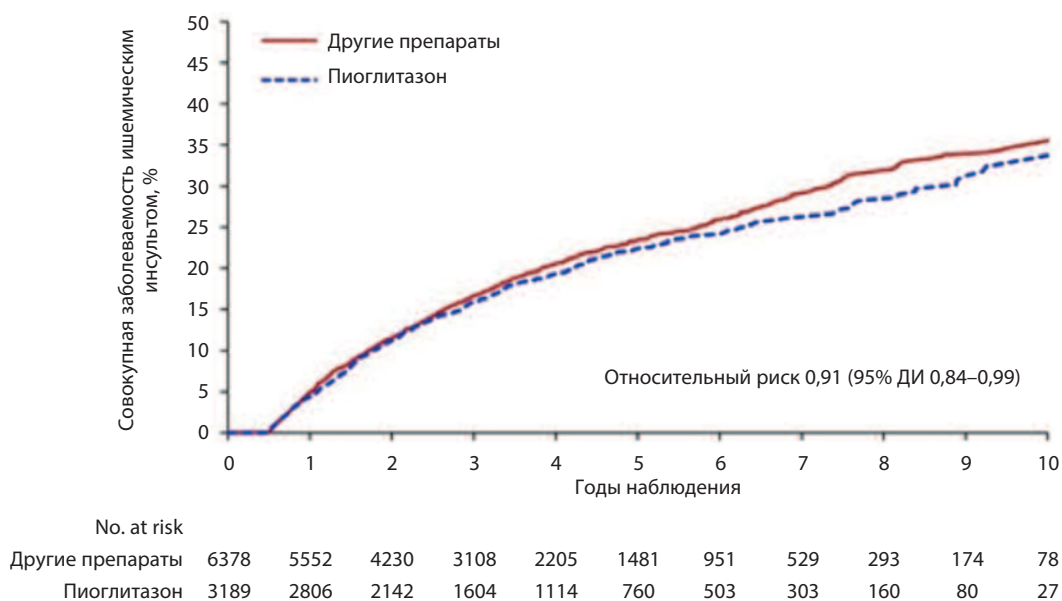
E. Впервые возникший диабет



No. at risk	
Пиоглитазон	644 627 569 428
Плацебо	810 760 662 461

Рис. 3. Сравнение кумулятивной частоты повторного ишемического инсульта между группами пиоглитазона и других сахароснижающих препаратов в когорте с подобранной оценкой предрасположенности (адаптировано из [28]).

Fig. 3. Comparison of the recurrent ischemic stroke cumulative incidence between groups, receiving pioglitazone and other antihyperglycemic drugs, in the cohort after propensity-score matching. (adapted from [28]).



приверженности пациентов назначенному лечению. Среди пациентов с хорошей приверженностью терапии частота инсульта или ИМ снизилась на 43% за 5 лет, рецидивы инсульта сократились на 36%, а прогрессирование предиабета в СД 2 типа снизилось на 82% (рис. 2) [27].

Полученные данные согласуются с результатами одной из работ 2020 г. [28], в которой сравнивались группы пациентов с СД 2 типа с перенесенным ИИ, получающих пиоглитазон, с группой пациентов, получающих другие сахароснижающие препараты («псевдоплацебо»). По сравнению с группой пациентов, не принимавших пиоглитазон, в группе пиоглитазона был более низким риск рецидива ИИ (пиоглитазон по сравнению с «псевдоплацебо»: 18,8% против 20,0%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99). График кумулятивной заболеваемости показывает более низкие тенденции к рецидивам ИИ в группе пиоглитазона по сравнению с группой пациентов, не получавших пиоглитазон (рис. 3).

Кривые показывают более низкий риск повторного ИИ в группе пиоглитазона.

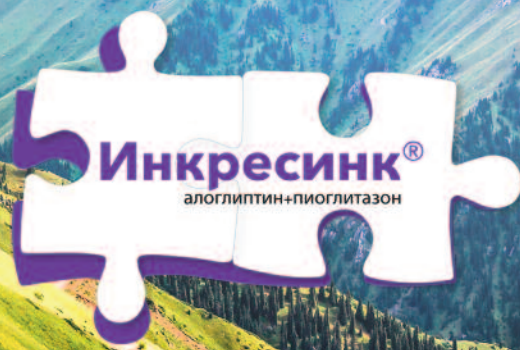
Два крупных метаанализа 2017 г. [29] и 2020 г. [30], направленных на оценку влияния пиоглитазона на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИР, предиабетом и СД 2 типа, также продемонстрировали согласующиеся в этом отношении данные. Подтверждена ассоциация приема пиоглитазона со снижением риска развития некоторых конечных точек, таких как нефатальный ИМ (20%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,95), нефатальный ИИ (19%: ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,94) и комбинированная конечная точка МАСЕ (20%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,71–0,89), в то же время не было получено значимого снижения показателей сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Таким образом, пиоглитазон может иметь преимущества у пациентов с подтвержденной ИР и СД в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных на

разных этапах кардиометаболического континуума, прежде всего для вторичной профилактики инсультов.

Возможности применения алоглиптина в контроле СД 2 типа

Как уже было отмечено ранее, СД 2 типа является хроническим прогрессирующим заболеванием, в связи с чем большинство пациентов с течением заболевания начинают нуждаться в переходе на многокомпонентную сахароснижающую терапию. Одним из ведущих механизмов прогрессирования СД 2 типа является нарастание секреторной дисфункции островкового аппарата поджелудочной железы, в том числе связанное с нарушением инкретинового ответа в данной группе пациентов. Применение препаратов с инкретиновой активностью является важным инструментом воздействия на секрецию инсулина и глюкагона и предотвращения преждевременного истощения резервов поджелудочной железы. Одним из широко применяющихся в настоящее время классов препаратов с инкретиновой направленностью является группа ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), мишенью приложения которых является фермент, деактивирующий инкретины. Алоглиптин является селективным препаратом из группы ДПП-4 [31], образующим ковалентные связи с ДПП-4, в результате чего время жизни инкретинов и их содержание увеличивается с 2 до 6 раз. Таким образом, проявляется множество эффектов, свойственных инкретинам, в частности глюкагоноподобному пептиду-1. Это в первую очередь глюкозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона, усиление пролиферации β -клеток и внепанкреатические эффекты – увеличение захвата глюкозы периферическими тканями, кардио- и нефропротективное действия. Глюкозозависимый эффект особенно важен в профилактике гипогликемий и является преимуществом



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

*Добавление Инкресинка (25 мг/30 мг) к стабильной дозе метформина ≥ 1500 , при исходном уровне HbA1c 8,5%. **Назначение Инкресинка (25 мг/30 мг) пациентам без предшествующей сахароснижающей терапии, при исходном уровне HbA1c 8,8%. ***Конечная точка MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. DeFronzo R.A., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May; 97 (5): 1615-22. 2. Rosenstock J., et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. 3. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROactive pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J. 2008 Apr; 155(4): 712-7.

Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Краткая инструкция по Инкресинку. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(PFRU). Торговое название препарата: ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: плоглитазон и алоглиптин. Фармакотерапевтическая группа: комбинация гипогликемических препаратов для приема внутрь. Код АТХ: A10BD09. Показания к применению: Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй или третьей линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2): • в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых монотерапия плоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости. • в комбинации с метформин (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и плоглитазона. Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и плоглитазона, следует выбрать препарат с соответствующими дозировками алоглиптина и плоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг плоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии плоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии плоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остается прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при назначении алоглиптина

в комбинации с метформин и тиазолидиндионом, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиндиона или метформина. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк). Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением плоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентам следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время лечения Инкресинком, являются: инфекции верхних дыхательных путей (синусит или назофарингит), гипогликемия, головная боль, боль в животе, диспепсия, тошнота, зуд, миалгия, периферический отек, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Отёки. Об отёке сообщалось у 6-9% пациентов, принимавших плоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2-5%. В ответах описывались случаи от лёгкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения. Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении плоглитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфониломочевины. В ходе исследования комбинационной терапии, при применении плоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфониломочевины этот показатель составил 2,8 кг. Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнением алоглиптина и производное сульфониломочевины у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 26% для глипизида. В клинических исследованиях плоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.



100824

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7. Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13, www.stada.ru.

Больше информации на сайте www.endocrinology.ru - отсканируйте QR-код!

STADA

данной группы препаратов, определяющим в том числе высокий профиль безопасности.

Прием препаратов группы ингибиторов ДПП-4 умеренно воздействует как на тощаковую гипергликемию, так и на постпрандиальную, темп снижения HbA_{1c} составляет 0,5–1% [32]. Алоглиптин дозозависимо ингибирует ДПП-4 и снижает гликемию в среднем на 12-й неделе приема. В одной из работ было продемонстрировано, что пациенты с СД 2 типа, получающие алоглиптин в дозе 6,25, 12,5, 25 и 50 мг 1 раз в день составляли 67,8, 73,9, 81,3 и 87,8% ингибирования ДПП-4 соответственно. После прекращения приема среднее ингибирование ДПП-4 в плазме через 24, 72 и 168 ч после последней дозы – 81,8, 66,3 и 20,5% соответственно [33].

Помимо сахароснижающего действия, алоглиптин обладает рядом негликемических, так называемых плейотропных эффектов. Известно, что гипергликемия вносит вклад в развитие макрососудистых осложнений уже начиная со стадии эндотелиальной дисфункции и продолжает влиять на других этапах сердечно-сосудистого континуума. В формировании эндотелиальной дисфункции играют роль такие механизмы, как ИР, висцеральное ожирение, гипергликемия, преимущественно постпрандиальная [34–36]. Алоглиптин, по данным некоторых авторов, уменьшает выделение воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α в атеросклеротических бляшках. Активируя аутофагию периваскулярной жировой ткани, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Эти эффекты могут способствовать замедлению процесса атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [37].

В исследовании S. Kato и соавт. прием 25 мг алоглиптина в сутки был ассоциирован со снижением выраженности эндотелиальной дисфункции и более высокими показателями фракции выброса левого желудочка и резерва коронарного кровотока [38]. А по результатам работы R. Prattleу и соавт. было отмечено снижение уровня холестерина и ЛПНП при добавлении алоглиптина к терапии воглибозой по сравнению с группой монотерапии воглибозой. В другом исследовании оценивалось влияние добавления алоглиптина к терапии глибенкламидом, так, уровень холестерина был ниже при приеме алоглиптина и глибенкламида [39]. Кроме того, в профилактике макро- и микрососудистых диабетических осложнений могут иметь значение такие негликемические эффекты данного препарата, как снижение микроальбуминурии, улучшение функции эндотелия, снижение артериального давления.

Одной из наиболее значимых работ, в которой оценивался вклад ингибиторов ДПП-4 в снижение сердечно-сосудистых рисков, было рандомизированное контролируемое исследование EXAMINE [40]. В исследование были включены 5380 пациентов с СД 2 типа и недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Группа, получающая алоглиптин, продемонстрировала безопасность в отношении возникновения неблагоприятных сосудистых исходов, сопоставимую с группой плацебо. В 2020 г. группой ученых был проведен субанализ исследования EXAMINE, в рамках которого вы-

полнена оценка влияния препарата на кардиоренометаболический профиль со стратификацией пациентов по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², а это более 70% популяции исследования EXAMINE, было отмечено значимое снижение частоты развития первичной и вторичной конечных точек, сердечно-сосудистой смертности и нефатального ИМ в группе терапии алоглиптином [41]. Не менее значимы выводы другого субанализа, выполненного ранее W. White и соавт. (2018 г.), в котором оценивалась эффективность добавления алоглиптина к терапии метформином и производными сульфонилмочевины. В группе, получающей комбинацию препаратов с алоглиптином, HbA_{1c} был ниже на 0,4%. Более значимыми являются данные по плейотропным преимуществам комбинированной терапии. Так, сердечно-сосудистая смертность и показатели смертности от всех причин были ниже в группе применения трехкомпонентной терапии с использованием алоглиптина, метформина и производных сульфонилмочевины по сравнению с плацебо в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,84 и ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96 соответственно) [42].

Таким образом, контроль гликемии без риска гипогликемических состояний является эффективным инструментом для предотвращения или отсрочки развития тяжелых сердечно-сосудистых событий.

Преимущества терапии СД 2 типа комбинацией алоглиптина и пиоглитазона

В связи с тем что СД 2 типа в настоящее время признан кардиометаболическим заболеванием, сопровождающимся неизбежной необходимостью интенсификации терапии при прогрессировании, в большинстве случаев появляется потребность в назначении пациентам комбинации сахароснижающих препаратов. Многокомпонентная терапия направлена на коррекцию различных патофизиологических звеньев СД 2 типа, и предпочтительнее при этом обладают препараты с установленным протективным воздействием, направленным на коррекцию основных факторов риска развития неблагоприятных сосудистых событий. Классическое сочетание препаратов в большинстве случаев основано на использовании метформина с различными классами сахароснижающих препаратов. Однако в условиях непереносимости метформина и других ограничений в его применении нередко в клинической практике возникает проблема подбора эффективной в контроле СД терапии. Комбинация пиоглитазона и алоглиптина может представлять интерес для сообщества эндокринологов в связи с возможностью оказывать устойчивое сахароснижающее действие в сочетании с различными негликемическими эффектами. В достижении эффектов данной комбинации терапии играет роль комплексное дополняющее друг друга воздействие препаратов, основанное на снижении ИР периферических тканей, снижении липолиза и подавлении глюконеогенеза на фоне увеличения продолжительности работы системы инкретинов, сопровождающегося уве-

личением продукции инсулина и снижением секреции глюкагона.

Эффективность и безопасность данной комбинации препаратов доказана многими клиническими исследованиями. В исследовании R. De Fronzo и соавт. [43] были включены пациенты на монотерапии метформином, которые были в последующем разделены на 12 групп с добавлением к терапии пиоглитазона и алоглиптина в различных дозировках, а также комбинации этих препаратов. В группе, получавшей комбинацию алоглиптина с пиоглитазоном, было отмечено более значимое снижение уровня HbA_{1c} в сравнении с монотерапией пиоглитазоном. Был подтвержден дозозависимый эффект этих препаратов, среднее снижение HbA_{1c} на 1,4% отмечено в группе, получавшей 25 мг алоглиптина и 30 мг пиоглитазона. Кроме того, продемонстрировано более значимое улучшение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы в модели НОМА- β и соотношения проинсулин/инсулин. При этом частота побочных эффектов значимо не увеличивалась, была сопоставимой в группе монотерапии пиоглитазона и комбинации алоглиптин+пиоглитазон. Так, частота прибавки массы тела составила 2,8 и 2,3%, а развития отеков – 2,6 и 3,6% случаев в группах монотерапии пиоглитазоном и комбинации алоглиптин+пиоглитазон соответственно [44]. В 2018 г. В. Wang и соавт. [44] провели метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований, в которые были включены пациенты, получавшие пиоглитазон и алоглиптин больше 12 нед. По сравнению с монотерапией пиоглитазоном комбинация ингибитора ДПП-4 и пиоглитазона достоверно снижала HbA_{1c} (средневзвешенная разница -0,64%; 0,73 до 0,55) и уровень глюкозы натощак (средневзвешенная разница -0,94; 1,12 до 0,76). В группе, получающей комбинацию препаратов, уровень HbA_{1c} был меньше 7% (отношение шансов 2,52; 2,18, 3,17), при отсутствии гипогликемий и других системных осложнений.

Учитывая фармакологические свойства и профиль действия препаратов, комбинация иДПП-4 и пиоглитазона может применяться на всех стадиях СД 2 типа. Важным преимуществом в использовании данной комбинации в настоящее время можно считать обширную доказательную базу пиоглитазона по вторичной профилак-

тике инсультов, прежде всего за счет влияния на атеросклеротический процесс, независимо от состояния гликемического контроля. Принимая во внимание данные о благоприятном влиянии пиоглитазона и алоглиптина на основные факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с различными формами нарушений углеводного обмена, применение препарата может занять важное место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений на большинстве этапов кардиометаболического континуума. Таким образом, основной целевой группой при назначении комбинации алоглиптин+пиоглитазон могут выступить пациенты с СД любой стадии с перенесенным ранее инсультом, наличием таких факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия, при условии сохранной функции почек и отсутствия хронической сердечной недостаточности.

Заключение

Учитывая высокий интерес специалистов к снижению сосудистых рисков у пациентов с СД, требования к сахароснижающим препаратам давно перестали ограничиваться гликемическими эффектами, наряду с безопасностью в отношении гипогликемий и других нежелательных явлений они должны обладать разнонаправленными предпочтениями в отношении микро- и макрососудистых осложнений диабета. Алоглиптин оказывает достоверное сахароснижающее действие, не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, обладает протективным действием в отношении β -клеток поджелудочной железы. В то время как пиоглитазон обладает плейотропным действием в отношении сердечно-сосудистых рисков, и, что особенно привлекает внимание, – в отношении риска развития повторных инсультов, а также потенциально положительно влияет на β -клетки на фоне снижения печеночной и периферической ИР.

Разностороннее комбинированное воздействие на факторы патогенеза СД определяет целесообразность применения алоглиптина и пиоглитазона в виде фиксированной комбинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 9th ed., 2019.
2. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death-2020>
3. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB et al; SPARCL Investigators. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011; 68: 1245–51. DOI: 10.1001/archneurol.2011.146
4. Waugh J, Keating GM, Plosker GL et al. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66(1): 85–109. DOI: 10.2165/00003495-200666010-00005
5. Ahsan W. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Current Perspective. *Curr Pharm Des* 2019; 25(23): 2540–54. DOI: 10.2174/1381612825666190716094852. PMID: 31333088
6. Munwar S, Ilango K. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. *Med Chem (Los Angeles)* 2020; 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547
7. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1431–6. DOI: 10.1161/01.STR.0000071108.00234.0E
8. Alam F, Islam MA, Mohamed M et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 5389. DOI: 10.1038/s41598-019-41854-2
9. Davidson MB. The glycemic, cardiovascular and hepatic outcomes of pioglitazone treatment: evidence for its increased use. *J Gastroenterol Sci* 2020; 1 (1): 5.
10. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep* 2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1270-y
11. Rosmarakis ES, Falagas ME. Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2007; 154: 144–50.

12. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1001689
13. de Pablo-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(8): 1057–67. DOI: 10.1586/erc.10.98
14. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther* 2006; 28 (5): 679–88. DOI: 10.1016/j.clinthera. 2006.05.012
15. Nakano K, Hasegawa G, Fukui M et al. Effect of pioglitazone on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass according to particle size by a gel-permeation high-performance liquid chromatography in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010; 57 (5): 423–30. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-006
16. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1547–54. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1547
17. Hanefeld M, Marx N, Pfützner A et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (3): 290–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.054
18. Miyazaki Y, DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (12): 1204–11. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00880.x
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
20. Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–80. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2070
21. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20 (1): 109. DOI: 10.1186/s12933-021-01294-7
22. Lee M, Saver JL, Liao HW et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48 (2): 388–93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013977
23. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1279–89.
24. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (17): 1772–780. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.048
25. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38 (3): 865–73. DOI: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
26. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1321–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930
27. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76 (5): 526–35. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079
28. Liu CH, Lee TH, Lin YS et al. Pioglitazone and PPAR-γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19 (1): 2. DOI: 10.1186/s12933-019-0979-x
29. 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*. 2017; 7 (1): e013927. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013927
30. Zhou Y, Huang Y, Ji X et al. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (5): dgz252. DOI: 10.1210/clinem/dgz252
31. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001. DOI: 10.2147/DDDT.S37647
32. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет* 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). *Diabetes mellitus* 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian)].
33. Keating GM. Alogliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015; 75 (7): 777–96. DOI: 10.1007/s40265-015-0385-y
34. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет* 2016; 19 (1): 24–9. [Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Russian multicentre type 2 diabetes screening program in patients with cardiovascular disease. *Diabetes mellitus* 2016; 19 (1): 24–29 (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM7765
35. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014 (3): 291–308. DOI: 10.5339/gcsp.2014.43
36. Ering EC, Serne EH, Meijer RJ et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (1): 39–48. doi: 10.1007/s11154-013-9239-7
37. Zhu B, Li Y, Mei W et al. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol* 2019; 115: 55–63. DOI: 10.1016/j.vph.2018.11.003
38. Kato S, Fukui K, Kirigaya H et al. Inhibition of DPP-4 by alogliptin improves coronary flow reserve and left ventricular systolic function evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016; 223: 770–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.306
39. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 167–76. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x
40. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et al. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 620–6.
41. Ferreira JP, Mehta C, Sharma A et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med* 2020; 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12916-020-01616-8
42. White WB, Heller SR, Cannon CP et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med* 2018; 131 (7): 813–9.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023
43. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P et al. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1615–22. DOI: 10.1210/jc.2011-2243
44. Wang B, Sun Y, Sang Y. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (46): e12633. DOI: 10.1097/MD.00000000000012633

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Ушанова Фатима Омариевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Fatima O. Ushanova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Жаркова Полина Олеговна – клинический ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: 6782113@mail.ru

Polina O. Zharkova – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 6782113@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2021