

Возможность влияния на многофакторность развития гликемии при сахарном диабете 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом

К.м.н. А.В. Зилов, А.С. Фокина, профессор В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются вопросы дисфункции островковых клеток поджелудочной железы, взаимодействия α -, β - и Δ -клеток, роль препаратов, потенцирующих инкретиновый эффект, и их способность влиять на феномен инсулинорезистентности. Алоглиптин, типичный представитель класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4, повышает чувствительность β -клеток к стимулирующему действию пищи, усиливая секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона. Пиоглитазон — основной на сегодняшний день агонист рецепторов PPAR γ , его активность направлена на увеличение чувствительности к инсулину мышц, печени, жировой ткани. Оба препарата хорошо изучены за последние годы в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности, при неалкогольной жировой болезни печени и других состояниях. Комбинация данных препаратов существенно больше снижает HbA1c и гликемию натощак по сравнению с монотерапией у различных групп пациентов: ранее не получавших сахароснижающие препараты, ранее получавших метформин, ранее получавших комбинацию метформин + пиоглитазон. Наличие же готовой лекарственной формы алоглиптин + пиоглитазон является удобным для пациентов, увеличивая приверженность лечению, это один из вариантов терапии при непереносимости/противопоказаниях к метформину или следующая линия при неэффективности использования метформина у лиц с СД 2 типа.

Ключевые слова: алоглиптин, пиоглитазон, инкретиновый эффект, комбинированная терапия, готовая лекарственная форма, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Зилов А.В., Фокина А.С., Фадеев В.В. Возможность влияния на многофакторность развития гликемии при сахарном диабете 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом. РМЖ. 2022;1:41–47.

ABSTRACT

Combined hypoglycemic agent impact on the multifactorial development of glycemia in type 2 diabetes mellitus

A.V. Zilov, A.S. Fokina, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

The review discusses the issues concerning pancreatic islet cell dysfunction, the interaction of α -, β - and Δ -cells, the role of drugs that potentiate the incretin effect and their ability to affect the insulin resistance. Alogliptin, a typical representative of the DPP-4 inhibitors, increases the sensitivity of β -cells to the stimulating effect of food, elevating insulin secretion and inhibiting glucagon secretion. Pioglitazone is currently the main agonist of PPAR γ receptors. Its activity is aimed at increasing insulin sensitivity of muscles, liver, and adipose tissue. In recent years, both drugs have been well studied in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) in cardiovascular safety trials, as well as in non-alcoholic fatty liver disease and other conditions. The combination of these drugs significantly reduced HbA1c and fasting glycemia levels versus monotherapy in various groups of patients under the following terms: previously not receiving hypoglycemic drugs, previously receiving metformin, previously receiving a combination of metformin + pioglitazone. The presence of a finished dosage form of alogliptin + pioglitazone is convenient for patients, as it increases compliance with the treatment. This is one of the therapy options if there is intolerance or contraindications to metformin, or the next-line therapy if the use of metformin is ineffective in patients with DM2.

Keywords: alogliptin, pioglitazone, incretin effect, combination therapy, finished dosage form, insulin resistance.

For citation: Zilov A.V., Fokina A.S., Fadeev V.V. Combined hypoglycemic agent impact on the multifactorial development of glycemia in type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2022;1:41–47.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) на сегодняшний день рассматривается как многофакторное заболевание, основу которого составляет снижение биологической активности инсулина в тканях (инсулинорезистентность) в сочетании с разной степенью выраженности дисфункции островковых клеток поджелудочной железы (в первую очередь, с недостаточностью функции β -клеток) [1]. С приходом в клиническую практику в последние годы препаратов, потенцирующих инкретиновый эффект, многие исследо-

вательские группы обратили внимание на дисфункцию островковых клеток. Более того, фокус в патогенезе гипергликемии СД2 сместился именно на взаимодействия α -, β - и Δ -клеток [2]. В ряде исследований четко демонстрируется не только значимость глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в адекватном взаимодействии эндокринных клеток поджелудочной железы, но и важная роль глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП) в инсулиновой секреции. Использование ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в клинической практике не только пока-

зало их достаточную эффективность в качестве сахароснижающих препаратов, но и продемонстрировало потенциал увеличения чувствительности и секреторной способности β -клеток. Учитывать возможность параллельного уменьшения продукции глюкагона α -клетками поджелудочной железы, восстановление и повышение эффекта инкретинов крайне важно с позиций патогенеза развития и прогрессирования СД2. Другим важнейшим компонентом развития и прогрессирования всей полиорганной недостаточности при СД2 является феномен инсулинорезистентности. Отсутствие длительное время на территории РФ препаратов, напрямую улучшающих чувствительность периферических тканей к инсулину, не позволяло в полной мере многофакторно профилактировать развитие и прогрессирование гипергликемии, усугубление повышенной атерогенной, протромботической и воспалительной активности висцеральных адипоцитов. Возвращение в клиническую практику в 2022 г. пиоглитазона, основного на сегодняшний день представителя агонистов рецепторов пероксисом гамма (PPAR γ), совмещение этой молекулы с представителем иДПП-4 алоглиптином в единую лекарственную форму под названием Инкресинк[®] открывают, на наш взгляд, дополнительные возможности эффективного и патогенетического управления СД2.

СВОЙСТВА АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА

Алоглиптин — типичный представитель класса ингибиторов ДПП-4. Молекула алоглиптина селективно связывает ДПП-4, действие это более чем в 10 000 раз мощнее в сравнении со связью с ДПП-2Б, ДПП-8 и ДПП-9. Препарат увеличивает продолжительность активности и, соответственно, действие ГПП-1 и ГИП, повышая чувствительность β -клеток к стимулирующему действию пищи, усиливая секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона. Алоглиптин быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в пределах 1 ч, а период полувыведения составляет порядка 20 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства препарата, в основном в неизменном виде алоглиптин выводится с мочой [3].

Пиоглитазон — основной на сегодняшний день агонист рецепторов PPAR γ . Основная активность препарата направлена на увеличение чувствительности к инсулину мышц, печени, жировой ткани. Дополнительно препарат оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, уменьшая коэффициент атерогенности и системное воспаление. Механизм действия препарата способствует перераспределению жировой ткани, уменьшая объем и активность висцерального жира и увеличивая жировые запасы подкожной клетчатки. Пиоглитазон имеет хорошую биодоступность, максимальная концентрация препарата достигается в пределах 1,5 ч, период полувыведения составляет около 11 ч. Прием пищи практически не изменяет концентрацию препарата, таким образом, он принимается 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Метаболизм препарата происходит преимущественно в печени с участием системы цитохрома P450. В этой связи применение гемфиброзила (ингибитора CYP2C8) совместно с пиоглитазоном требует уменьшения дозы последнего до 15 мг. Также индуктор данного цитохрома рифампицин существенно снижал концентрацию препарата в плазме крови [4, 5].

Каждый из компонентов препарата Инкресинк[®] хорошо изучен за последние годы в лечении СД2, исследованиях

по сердечно-сосудистой безопасности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других состояниях [6–8].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛОГЛИПТИНА

Алоглиптин является одним из наиболее изученных представителей класса иДПП4. Эффективность препарата была показана в различных рандомизированных исследованиях с большим количеством пациентов. Было отмечено клинически значимое улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 как при монотерапии, так и в комбинации с основными таблетированными сахароснижающими препаратами и инсулином. В среднем назначение алоглиптина в дозе 25 мг приводило к снижению HbA1c на 0,5–0,9%, при этом эффект наблюдался уже в 1-й месяц терапии. Среди показателей гликемии значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с плацебо было отмечено уже через 1 нед. после начала терапии [9–11]. При этом достигнутое улучшение уровня данного показателя сохранялось на протяжении исследования как в монотерапии, так и при добавлении алоглиптина к другим сахароснижающим препаратам. Все это позволило проводить долгосрочные рандомизированные и наблюдательные клинические исследования, полностью подтвердившие предварительные результаты [12]. В дальнейшем изучалась безопасность алоглиптина в отношении сердечно-сосудистых событий.

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care). В нем оценивалась сердечно-сосудистая безопасность алоглиптина при сравнении с плацебо у пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптином ($n=2701$) и плацебо ($n=2679$) в дополнение к имеющейся стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии. Длительность лечения составила до 40 мес. (медиана — 18 мес.). Терапия алоглиптином была не хуже по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения крупных сердечно-сосудистых событий. Такие события отмечены у 305 пациентов в группе терапии алоглиптином (11,3%) и у 316 пациентов (11,8%) в группе плацебо. ОР составило 0,96, а верхняя граница одностороннего ДИ — 1,16, что соответствовало установленной границе $<1,3$ для дизайна с наименьшей эффективностью препарата по сравнению с контрольным. Динамика уровня HbA1c по сравнению с исходным составила $-0,33\%$ в группе алоглиптина и $+0,03\%$ в группе плацебо ($p<0,001$). По результатам проведенного исследования было показано, что терапия алоглиптином не увеличивает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, т. е. у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОР 0,962; односторонний 97,5% ДИ (0–1,16)) [6]. Более интересным, на наш взгляд, стало изучение эффективности, безопасности и влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые события в разных группах пациентов. Так, разделение пациентов в зависимости от стадии ХБП привело к достаточно важным клиническим результатам [13]. На рисунках 1 и 2 четко видно, как добавление алоглиптина к имеющейся сахароснижающей и кардиопротективной терапии в сравнении с плацебо у пациентов с сохранной СКФ (>60 мл/мин) существенно и достоверно снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий (MACE), в первую очередь смертность при ИБС

и в целом сердечно-сосудистую смертность. Применение комбинации алоглиптина с метформином при сравнении с комбинацией метформина и любого другого сахароснижающего препарата продемонстрировало снижение сердечно-сосудистой смертности на 51% (рис. 3). Итак, использование алоглиптина в клинической практике показало хорошую эффективность препарата.

Клиническая эффективность пиоглитазона

В ситуации, когда широкое использование пиоглитазона в нашей стране, как и в ряде европейских стран, было временно приостановлено, большому количеству специалистов необходимо актуализировать свои знания в отношении применения данного препарата.

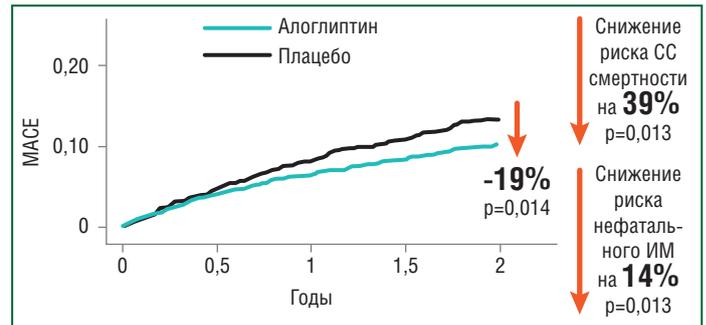


Рис. 1. Субанализ исследования EXAMINE у пациентов с СКФ ≥ 60 (снижение риска MACE на 19% в группе алоглиптина) [13]

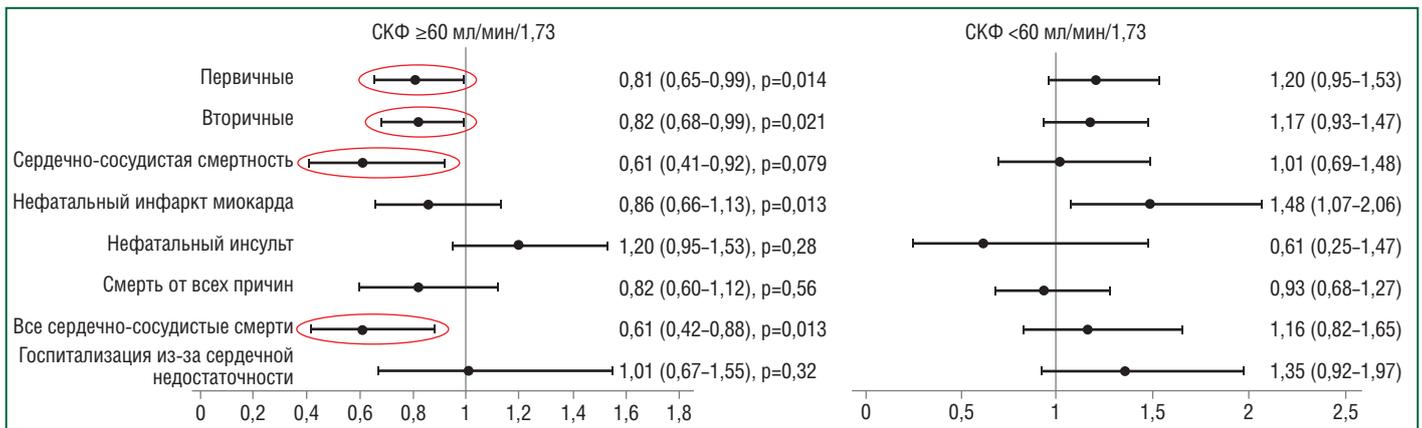


Рис. 2. Конечные точки исследования EXAMINE в зависимости от функции почек [13]

На наш взгляд, наибольшего внимания заслуживают некоторые исследования, в первую очередь, проводимые с участием пиоглитазона.

Первые исследования пиоглитазона были посвящены его клиническому эффекту в отношении гликемического контроля. Дозозависимый эффект (15, 30, 45 мг) выражался в снижении HbA1c на 0,1, 0,8 и 1,8% соответственно. При этом снижение гликемии сопровождалось улучшением функции β -клеток и увеличением чувствительности организма к действию инсулина [14]. Следующим крупным пулом работ стали исследования, посвященные влиянию пиоглитазона на сердечно-сосудистую систему. Исследование PROactive, длившееся 3 года, показало, как в сравнении с плацебо прием 45 мг пиоглитазона снижал на 10% частоту основной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей, острый коронарный синдром, реваскуляризационные мероприятия). Более важным, на наш взгляд, стало снижение на 28% ($p=0,045$) частоты повторных случаев инфаркта миокарда, на 47% ($p=0,0085$) — частоты повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [15, 16] (рис. 4). Исследование CHICAGO показало уменьшение толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий при приеме пиоглитазона в сравнении с приемом глимепераида [17]. Наконец, исследование IRIS [18] у пациентов с инсулинорезистентностью и ранее перенесенным ОНМК показало снижение частоты инсультов и острого инфаркта миокарда на 24% (ОР 0,76; ДИ 0,62–0,93, $p=0,007$).

В исследованиях, посвященных НАЖБП, пиоглитазон в дозе 15, 30 и 45 мг облегчал течение заболевания [8, 19].

В целом можно сделать вывод, что как данные по эффективному и безопасному применению алоглиптина при СД2,

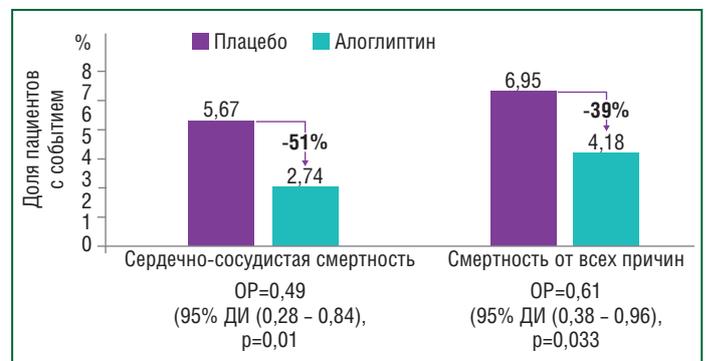


Рис. 3. Субанализ EXAMINE в группе пациентов с исходной двойной терапией (метформин + производное сульфонилмочевины) (снижение риска смерти при добавлении алоглиптина) [6]

так и использование пиоглитазона в этой группе пациентов может сделать рациональным совместное использование препаратов, в том числе в готовой лекарственной форме.

СОЧЕТАНИЕ АЛОГЛИПТИН + ПИОГЛИТАЗОН

На сегодняшний день доступно достаточно большое количество работ, посвященных эффективности комбинации алоглиптина с пиоглитазоном при СД2. Рассматривая эти работы, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов, ранее не получавших фармакотерапию сахароснижающими препаратами, в сравнении с монотерапией алоглиптином или пиоглитазоном любая из комбинаций (алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон

Випдомет® Випидия®
алоглиптин+метформин алоглиптин

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу

Снижение риска*
нефатального ИМ

-14%¹

Снижение
риска* MACE**

-19%¹

Снижение риска
СС-смертности*

-39%¹

*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73м² ИМ - инфаркт миокарда

**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. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.
2. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJM a1305889
Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®. РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазоли - диндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндином или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДО-МЕТ®. РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин + метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптином в виде монопрепаратов; комбинированная терапия: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформинном и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформинном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать

Реклама

двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформинном: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



100825. Дата выпуска: март 2022 г.
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

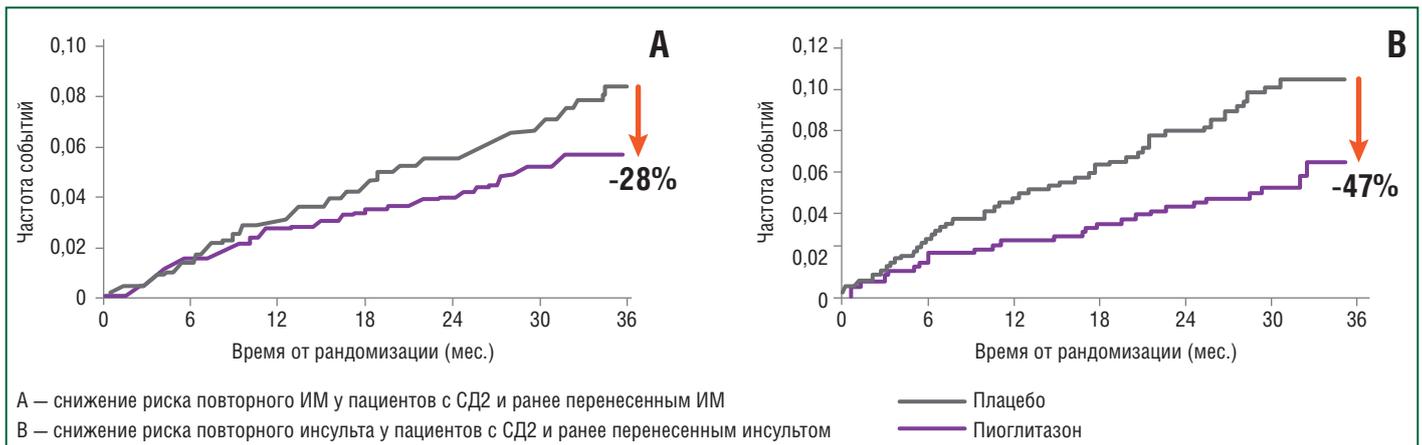


Рис. 4. Влияние пиоглитазона на риск развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) и повторного инсульта (кривые Каплана – Мейера по времени до развития повторных кардиоваскулярных событий) [16]

30 мг или алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг) существенно больше снижала HbA1c и гликемию натощак [20].

- У пациентов, ранее получавших метформин, но не достигших целевых значений гликемического контроля, добавление комбинации алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон 15–45 мг или алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 15–45 мг в сравнении с добавлением монотерапии пиоглитазоном 15–45 мг существенно более эффективно снижало как HbA1c, так и гликемию натощак [21].

- В ситуации, когда пациенты получали комбинацию метформин + пиоглитазон, добавление комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг с отменой предшествующей дозы пиоглитазона значительно больше снижало гликемию и HbA1c в сравнении с эскалацией дозы пиоглитазона до 45 мг [22].

Следует отметить, что полученные результаты легко объяснимы. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона, действуя на разные звенья патогенеза гипергликемии при СД2, не может не давать большей эффективности, чем монотерапия или эскалация дозы одного из препаратов. Применение комбинации не повышает риск гипогликемических состояний, что делает эффективный гликемический контроль безопасным. Безусловно, некоторый набор веса и задержка жидкости, свойственные применению пиоглитазона, следует принимать во внимание, однако наличие алоглиптина в комбинации может свести к минимуму эти явления [23], поскольку отсутствует необходимость в высоких дозах пиоглитазона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования в отношении сахароснижающих препаратов, в первую очередь ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и ряда агонистов рецепторов ГПП-1, показавшие не только сердечно-сосудистую безопасность, но и определенные преимущества в отношении кардио-рено-метаболических исходов, существенно изменили схему назначения лекарств для контроля гликемии. Вместе с этим следует подчеркнуть, что в отношении как иДПП4, так и пиоглитазона остается большое пространство для разработки новых стратегий и тактик управления гликемией. Плейотропные эффекты пиоглитазона в отношении снижения прогрессирования атеросклеротических бляшек, его влияние на липидный спектр

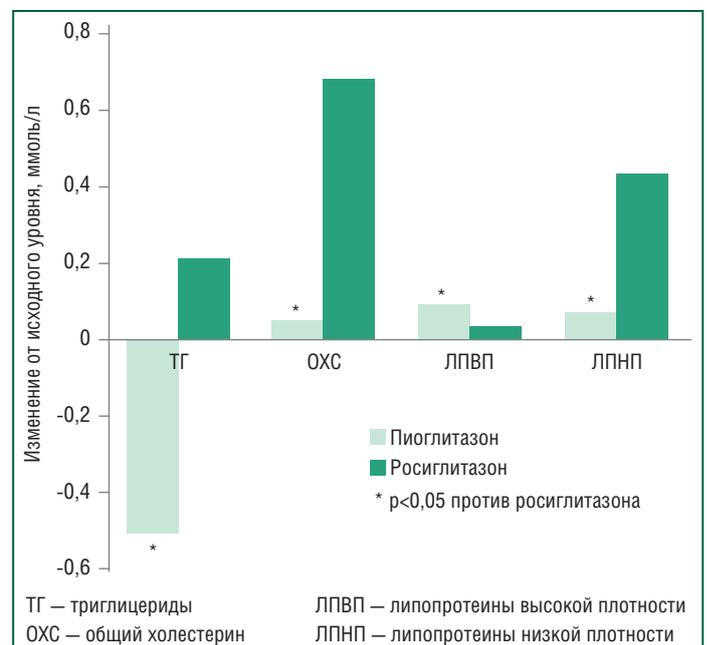


Рис. 5. Влияние пиоглитазона и росиглитазона на липидный спектр (результаты метаанализа 10 двойных слепых РКИ) [24]

(рис. 5) [24], на функцию β -клеток и на течение НАЖБП должны учитываться в комплексном управлении СД2. С учетом дополнительного эффекта алоглиптина в отношении показателей функции инсулинпродуцирующих клеток, глюкозозависимых механизмов действия сочетание алоглиптина и пиоглитазона представляет большой интерес и является хорошей перспективой терапии СД2. Наличие же готовой лекарственной формы из двух компонентов делает Инкресинк® более удобным для пациентов, увеличивая приверженность лечению. Двойная терапия иДПП4 и пиоглитазоном — один из вариантов терапии при непереносимости/противопоказаниях к метформину или следующая линия при неэффективности использования метформина у лиц с СД2.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Штада» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Литература

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15–S33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. DOI: 10.2337/dc15-1585.
3. Feng J., Zhang Z., Wallace M.B. et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem*. 2007;50(10):2297–2300. DOI: 10.1021/jm070104l.
4. Gillies P.S., Dunn C.J. Pioglitazone. *Drugs*. 2000;60(2):333–343; discussion 344–345. DOI: 10.2165/00003495-200060020-00009.
5. Waugh J., Keating G.M., Plosker G.L. 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.
6. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2.
7. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106–1118. DOI: 10.1056/NEJMra041001.
8. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297–2307. DOI: 10.1056/NEJMoa060326.
9. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. 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):167–176. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x.
10. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al.; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361–2371. DOI: 10.1185/03007990903156111.
11. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al.; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):46–55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.
12. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239–1246. DOI: 10.1111/dom.12377.
13. Ferreira J.P., 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.
14. Miyazaki Y., Matsuda M., DeFronzo R.A. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):517–523. DOI: 10.2337/diacare.25.3.517.
15. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. PROactive Investigators. 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):1279–1289. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
16. Wilcox R., Bousser M.G., Betteridge D.J. et al. PROactive Investigators. 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):865–873. DOI: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
17. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. DOI: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
18. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
19. Della Pepa G., Russo M., Vitale M. et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108984. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108984.
20. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J. et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406–2408. DOI: 10.2337/dc10-0159.
21. DeFronzo R.A., Burant C.F., 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):1615–1622. DOI: 10.1210/jc.2011-2243.
22. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088–1096. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x.
23. Tomlinson B., Chan P., Lam C.W.K. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):29–42. DOI: 10.1080/14656566.2021.1985465.
24. Waugh J., Keating G.M., Plosker G.L. 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.