

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-592-597

Новый мощный подход в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян¹, М.И. Свиридова²¹ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) очень высока и продолжает угрожающе расти, являясь ведущей причиной смертности населения. Медицинская и социальная значимость СД2 определяется прежде всего его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращению продолжительности жизни и ухудшению ее качества. СД2 характеризуется прогрессирующим нарушением функции β -клеток поджелудочной железы на фоне развития инсулинорезистентности. В статье рассмотрены механизмы действия сахароснижающих препаратов из группы агонистов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), — пиоглитазона и группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 — алоглиптина. Пиоглитазон повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров. Алоглиптин повышает глюкозозависимую активность β -клеток с низким риском гипогликемии, подавляет повышенную секрецию глюкагона, обладает кардиоваскулярной безопасностью. Обоснована целесообразность использования фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина, что позволяет эффективно и безопасно управлять СД2, одновременно влияя на 10 из 11 патофизиологических поломок, обусловивших развитие заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, β -клетки, ингибитор дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндион, глиптин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мкртумян А.М., Свиридова М.И. Новый мощный подход в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(9):592–597. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-592-597.

New powerful treatment approach to type 2 diabetes

А.М. Mkrtyumyan¹, М.И. Sviridova²¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation²N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes (T2D) is very high and grows dangerously, being the most common cause of death. Severe vascular and neurological complications, which result in early disability and high mortality, and reduction in life expectancy and the quality of life, account for the medical and social relevance of T2D. T2D is characterized by progressive dysfunction of pancreatic β -cells in the development of insulin resistance. This paper addresses the mechanisms of action of glucose-lowering medications, i.e., pioglitazone belonging to a group of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) agonists, and alogliptin belonging to a group of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. Pioglitazone increases insulin sensitivity via enhancing the expression of numerous genes encoding proteins that modulate glucose and lipid metabolism. Alogliptin improves the glucose-dependent activity of β -cells and inhibits the increased secretion of glucagon. Alogliptin is characterized by low risks of hypoglycemia and cardiovascular safety. Pioglitazone-alogliptin fixed-dose combination is helpful to control T2D effectively and safely since this combination affects 10 out of 11 pathophysiological defects resulting in T2D.

KEYWORDS: type 2 diabetes, insulin resistance, β -cells, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, thiazolidinediones, gliptin.

FOR CITATION: Mkrtyumyan A.M., Sviridova M.I. New powerful treatment approach to type 2 diabetes. Russian Medical Inquiry. 2021;5(9):592–597 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-592-597.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одно из самых распространенных заболеваний во всем мире. Несмотря на большое количество имеющихся сахароснижающих препаратов, число пациентов, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), невелико. По данным Российского регистра пациентов с СД2, уровень HbA1c <7% имеют 52,2% пациентов, а в некоторых регионах — 25,2% [1].

Прогрессирующий характер заболевания связан со сложным патогенезом диабета, при котором развитию осложнений способствует не только гипергликемия, но и другие метаболические нарушения. Кроме основных звеньев

патогенеза — инсулинорезистентности (ИР) и недостаточности функции β -клеток определены и другие патофизиологические механизмы:

- сниженный инкретиновый эффект — нарушение секреции глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), резистентность β -клеток к стимулирующему действию ГПП-1;
- увеличение в плазме крови свободных жирных кислот, накопление в β -клетках, гепатоцитах и миоцитах токсичных липидных метаболитов из-за резистентности адипоцитов к антилиполитическому действию инсулина;

- повышенная секреция глюкагона α -клетками поджелудочной железы и повышенная чувствительность печеночных клеток к глюкагону;
- усиление реабсорбции глюкозы почками;
- повышение аппетита, увеличение веса, усугубление резистентности к инсулину в мышцах и печени [2].

Ключевым звеном патогенеза СД2 служит ИР, которая со временем приводит к нарастающему снижению функции β -клеток поджелудочной железы. На оба нарушения можно воздействовать посредством сенсibilизации гепатоцитов, миоцитов и адипоцитов к инсулину, а также корректируя недостаточность инкретиннов — ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП) [3]. Применяемые сахароснижающие препараты определенных классов не могут влиять сразу на все патофизиологические нарушения, имеющиеся при СД2, поэтому для оптимального гликемического контроля необходимо сочетание препаратов различных групп, в частности глитазонов с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (идПП-4). Кроме того, поскольку препараты различных групп снижают уровень глюкозы в плазме посредством различных механизмов, то подобная комбинированная терапия будет иметь суммарный эффект в снижении HbA1c по сравнению с каждым отдельно взятым препаратом [4].

ПИОГЛИТАЗОН

В настоящее время пиоглитазон — единственный представитель группы сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов (глитазонов). Эти препараты являются агонистами ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), который экспрессируется преимущественно в жировой ткани и вызывает транскрипцию генов, принимающих участие в метаболизме глюкозы и липидов. В адипоцитах активация PPAR γ снижает уровни воспалительных цитокинов и свободных жирных кислот и увеличивает концентрацию адипонектина, таким образом способствуя повышению чувствительности к инсулину и снижению уровня глюкозы (рис. 1) [5].

К преимуществам пиоглитазона можно отнести:

- ♦ достаточно высокую сахароснижающую активность — эффективность пиоглитазона сравнима или превосходит эффективность идПП-4 и производных сульфонилмочевины, действие препаратов из этой группы не связано с гипогликемией (рис. 2) [6, 7];
- ♦ положительное влияние на липидный спектр: пиоглитазон снижает уровень триглицеридов, увеличивает количество липопротеинов высокой плотности и увеличивает размер частиц липопротеинов низкой плотности при одновременном снижении их концентрации в связи с активацией PPAR α [2];
- ♦ снижение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, усиление образования оксида азота и, таким образом, улучшение эндотелиальной функции [8];
- ♦ стимуляцию PPAR α , повышение секреции адипонектина, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину и ингибированию атерогенеза [9].

Подобные эффекты напрямую связаны со снижением ИР, которая, как показывают большие проспективные исследования, является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [10, 11]. Исследование PROactive, в котором участвовало более 5000 пациентов с СД2, подтверди-

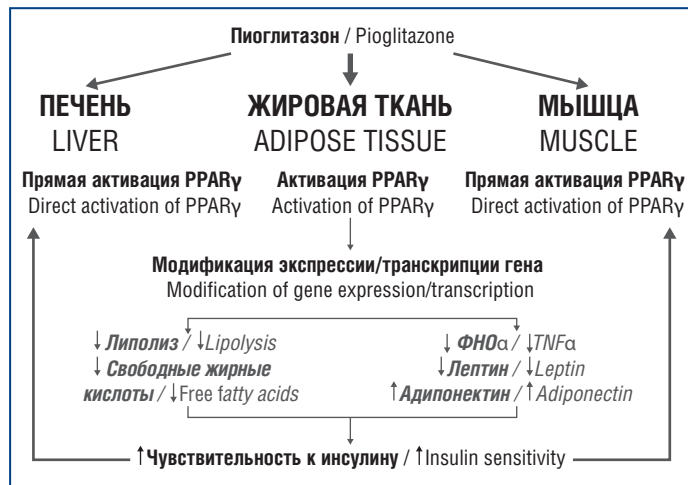


Рис. 1. Механизм действия пиоглитазона

Fig. 1. Mechanism of action of pioglitazone

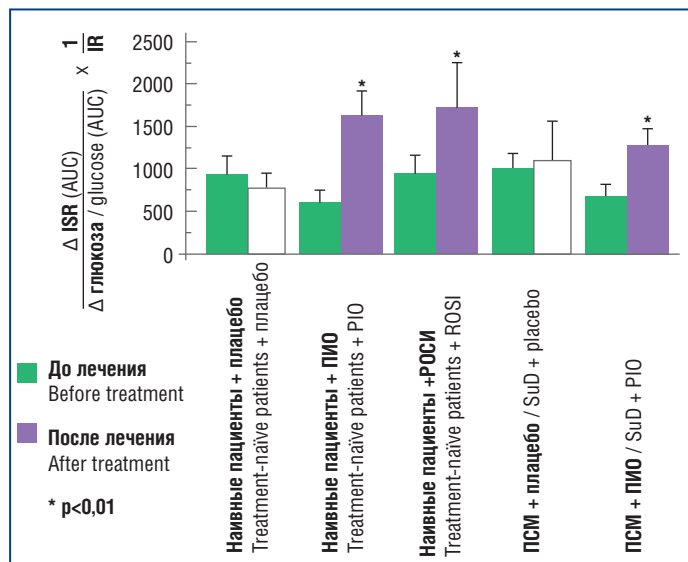


Рис. 2. Улучшение функции β -клеток (секреция инсулина / индекс ИР) у пациентов с впервые выявленным СД2, не принимавших пероральные сахароснижающие препараты, и у лиц, длительно принимавших производные сульфонилмочевины (адаптировано из [7]).

ПИО — пиоглитазон, РОСИ — росиглитазон, ПСМ — производные сульфонилмочевины

Fig. 2. Improvement of β -cell functions (insulin secretion/IR) in patients with newly diagnosed T2D who did not receive oral glucose-lowering medications and patients who received sulfonylurea derivatives for a long-time (adapted from [7]).

PIO, pioglitazone; ROSI, rosiglitazone; SuD, sulfonylurea derivatives

ло, что пиоглитазон снижает основную вторичную конечную точку смертности от всех причин, нефатального ИМ и инсульта на 16% по сравнению с плацебо [11, 12].

Исследование PROactive является крупномасштабным проспективным, рандомизированным, двойным слепым исследованием вторичной профилактики, в котором изучали влияние пиоглитазона на макрососудистые осложнения у 5238 пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Около 50% пациентов, включенных в данное исследование, имели в анамнезе ИМ, а 25% пациентов — инсульт. У 25% пациентов было установлено заболевание периферических артерий. Согласно протоколу

исследования пиоглитазон или плацебо назначали в дополнение к стандартному лечению диабета, которое включало сахароснижающие, антигипертензивные, липидснижающие и антитромботические препараты. Результаты исследования показали статистически значимое снижение риска комбинированной конечной точки MACE на 18% (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) (ОР 0,82, 95% ДИ 0,70–0,97) [11, 13]. Следует особо отметить, что у пациентов с ИМ в анамнезе пиоглитазон достоверно снизил риск повторного ИМ на 28% и риск развития острого коронарного синдрома на 38% [14]. У пациентов же с инсультом в анамнезе пиоглитазон снизил риск развития повторного инсульта на 47% [15].

Препараты группы тиазолидинионов продемонстрировали благоприятное действие на различные биомаркеры атеросклероза: в исследованиях показано снижение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с СД2 — С-реактивного белка, интерлейкина 6, CD40L, хемоаттрактантного белка моноцитов-1 и металлопротеиназы-9 [16], в результате чего отмечено улучшение функции эндотелия, уменьшение толщины интима-медиа сонной артерии [17].

Известно, что ИР связана с фибрилляцией предсердий, а СД2 является одним из самых сильных независимых факторов риска этого нарушения. По данным метаанализа, прием пиоглитазона был связан с более низким риском возобновления фибрилляции предсердий [18].

Значимым преимуществом пиоглитазона является защитное действие на β -клетки. Проведенные исследования показывают, что после начального снижения HbA1c более качественный гликемический контроль обеспечивается сохранением функции β -клеток у пациентов с СД2 [19]. В исследовании ACT NOW риск развития СД2 был снижен на 72% ($p < 0,0001$). Наряду с этим наступило улучшение индекса секреции инсулина/ИР (диспозиции) — «золотого стандарта» оценки функции β -клеток. Именно этот показатель является самым сильным предиктором профилактики диабета [20].

Улучшение функции β -клеток под влиянием пиоглитазона происходит, с одной стороны, вследствие стимуляции ядерных рецепторов PPAR γ на β -клетках, а с другой — из-за повышения чувствительности β -клеток к глюкозе и снижения липотоксичности [21].

Алоглиптин

Как уже было отмечено, у пациентов с СД2 снижен инкретиновый эффект, в связи с чем не происходит должного влияния инкретиновых гормонов на секрецию инсулина β -клетками и нарушается механизм необходимого подавления секреции глюкагона в ответ на прием пищи.

Препараты группы иДПП-4, к которым относится алоглиптин, предотвращают физиологическую инактивацию ГИП и ГПП-1, в результате чего удерживаются повышенные уровни этих гормонов в плазме крови после приема пищи (рис. 3).

В результате такого действия иДПП-4 снижают уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи и натощак. Особенности действия иДПП-4 также являются снижение уровня HbA1c при низком риске гипогликемии и отсутствие набора веса [22]. Повышенные уровни инкретиновых гормонов определяют дополнительную чувстви-

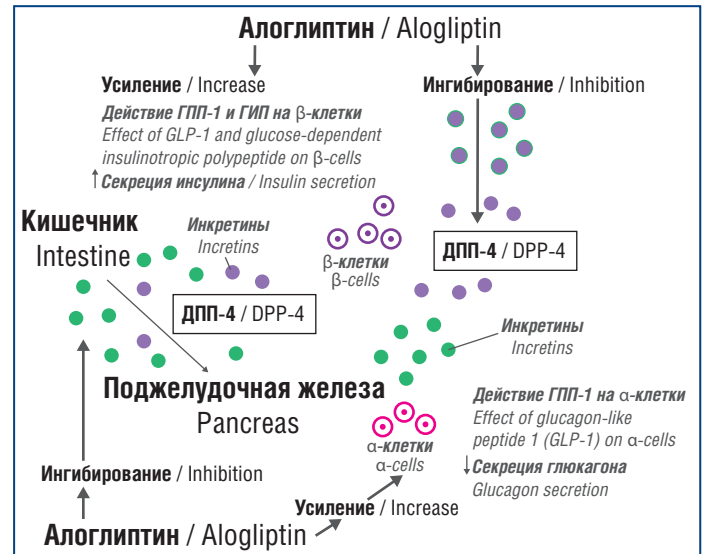


Рис. 3. Механизм действия алоглиптина.

ДПП-4 — Дипептидилпептидаза-4

Fig. 3. Mechanism of action of alogliptin.

DPP-4 — Dipeptidyl peptidase 4

тельность к глюкозе в α - и β -клетках поджелудочной железы, что при гипергликемии приводит к увеличению секреции инсулина и снижению секреции глюкагона, а при гипогликемии — к снижению секреции инсулина и увеличению секреции глюкагона [22, 23]. Кроме того, при лечении иДПП-4 определяются и дополнительные эффекты: уменьшение липолиза и снижение уровня богатых триацилглицерином атерогенных липопротеинов после приема пищи [24, 25].

Сахароснижающий эффект алоглиптина доказан в ходе большого числа исследований. При добавлении алоглиптина к терапии пациентов с недостаточно контролируемым диабетом на фоне приема препаратов сульфонилмочевины (уровень HbA1c 8,1%) уровень HbA1c снижался на 0,39–0,53% по сравнению с группой контроля [26]. В другом исследовании у пациентов с исходным уровнем HbA1c 7,9 \pm 0,8%, не получавших лечения, назначение алоглиптина показало хороший сахароснижающий эффект. У 50% пациентов наблюдалось снижение уровня HbA1c на 0,5%, у 29% — более чем на 1%. Кроме того, при приеме алоглиптина в дозе 25 мг отмечалось небольшое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов [27, 28].

Алоглиптин — высокоселективный иДПП-4. Селективность алоглиптина по отношению к ДПП-4 более чем в 10 000 раз выше, чем к другим типам ДПП, что выше, чем у других представителей класса иДПП-4. Терапевтические дозы алоглиптина ингибируют ДПП-4 плазмы более чем на 80% с сохранением эффекта в течение 24 ч и повышают концентрацию ГПП-1 в 2–3 раза [29].

Исследование EXAMINE, в котором приняли участие 5380 пациентов с СД2 и острым ИМ или нестабильной стенокардией, не выявило кардиопротективного действия алоглиптина, но продемонстрировало его безопасность: после среднего периода наблюдения 18 мес. не наблюдалось значительных различий в частоте возникновения ИМ, инсульта, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин в группе пациентов, к терапии которых был добавлен алоглиптин, и в группе пациентов, получающих плацебо [30]. Вместе с тем исследование, про-

веденное в Японии, показало, что применение алоглиптина у пациентов с СД2 и гипертонической болезнью не только улучшало гликемический контроль (через 3, 6 и 12 мес. уровень HbA1c снизился с $7,0 \pm 0,97\%$ до $6,4 \pm 0,61\%$, $6,3 \pm 0,58\%$ и $6,3 \pm 0,75\%$ соответственно, $p < 0,01$), но и снижало систолическое артериальное давление с 137 ± 18 мм рт. ст. до 127 ± 13 , 125 ± 15 и 120 ± 17 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$), диастолическое артериальное давление — с 79 ± 13 мм рт. ст. до 74 ± 8 , 74 ± 10 и 70 ± 8 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$) [31].

По результатам субанализа исследования EXAMINE J.P. Ferreira et al. [32] отметили в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², лечившихся алоглиптином, статистически значимое снижение риска развития комбинированной конечной точки MACE, включающей смерть по причине сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ, на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,65–0,99, $p = 0,014$) по сравнению с получавшими плацебо [32]. При этом риск сердечно-сосудистой смертности снизился на 39% ($p = 0,013$), риск нефатального ИМ — на 14% ($p = 0,013$).

В другом субанализе EXAMINE W.B. White et al. (2018) оценивали эффективность и безопасность добавления алоглиптина к двум пероральным сахароснижающим препаратам (метформину и производному сульфонилмочевины) в сравнении с плацебо. Было установлено, что добавление алоглиптина привело не только к дополнительному снижению HbA1c на 0,5%, но и к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин на 51% (ОР 0,49, ДИ 95% 0,28–0,84, $p = 0,01$) и 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,38–0,96, $p = 0,033$) соответственно [33].

Комбинация пиоглитазона и алоглиптина

Комбинированная терапия тиазолидиндионом и иДПП-4 в первую очередь показала хороший сахароснижающий эффект. Так, в 26-недельном исследовании среди наивных пациентов [27] на фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина (Инкресинк®) 63% пациентов достигли уровня HbA1c $< 7\%$, причем у пациентов с исходным уровнем HbA1c $> 8,5\%$ на комбинированном препарате снижение HbA1c в среднем составило 2,1%. Комбинация препаратов обеспечивала более выраженное улучшение гликемического контроля, чем монотерапия пиоглитазоном и алоглиптином (рис. 4).

В другом 26-недельном исследовании пациентам, получающим метформин, с недостаточным гликемическим контролем был добавлен алоглиптин отдельно или в комбинации с пиоглитазоном. Изучалось изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным, изменение уровня глюкозы в плазме натощак и оценивалась функция β -клеток. В результате на фоне комбинированной терапии было получено значительное снижение уровня HbA1c и гликемии натощак. Результаты исследования показали улучшение функции β -клеток (по оценке модели гомеостаза функции β -клеток) [28].

Также в ряде исследований было показано благотворное влияние комбинации алоглиптина и пиоглитазона на метаболизм липидов: на фоне приема комбинированного препарата отмечалось значительное снижение уровня постпрандиальных триглицеридов и липопротеинов, богатых триглицеридами, что в целом снижает общий кардио-метаболический риск [24, 25].

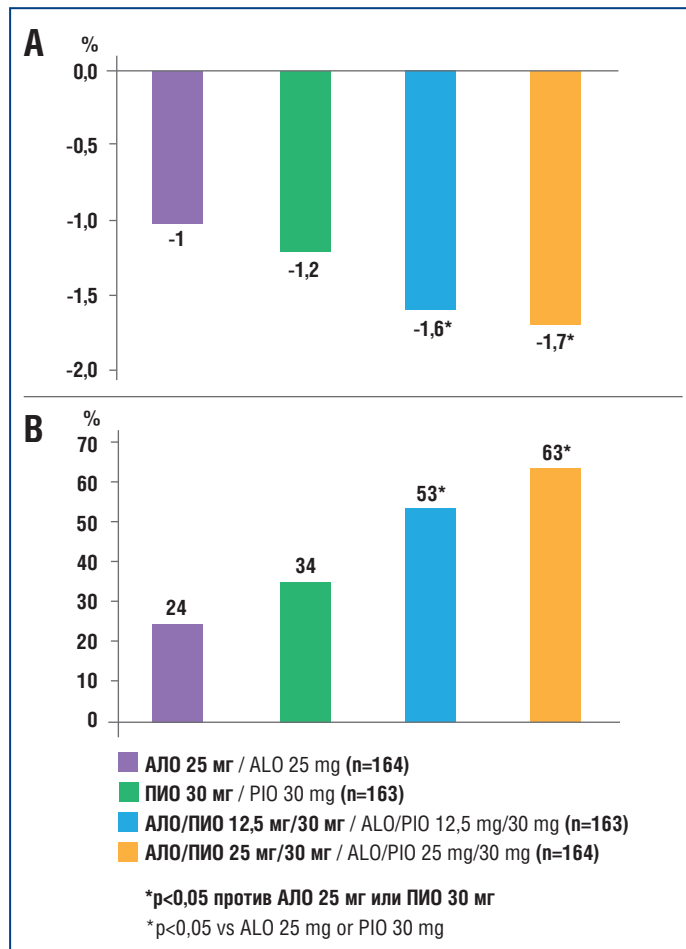


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c (A) и частота достижения целевого уровня HbA1c (B) на фоне различной пероральной сахароснижающей терапии (адаптировано из [27]).

Исходный уровень HbA1c во всех случаях составил 8,8%

Fig. 4. Changes in HbA1c levels (A) and the rate of achieving target HbA1c level (B) in different oral glucose-lowering medications (adapted from [27]).

Baseline HbA1c levels was 8.8% in all patients

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина (Инкресинк®) представляется клинически эффективной, так как воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза сахарного диабета: снижает ИР, увеличивая поглощение глюкозы в мышечной ткани и снижая производство глюкозы в печени, а также снижая липолиз в адипоцитах, усиливает инкретиновый эффект, секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона. Используемые препараты по механизму действия взаимно дополняют друг друга. Пиоглитазон снижает прогрессирование атеросклероза, улучшая функцию эндотелия и снижая риск сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем нельзя не учитывать его побочные эффекты: повышение веса на 1–2 кг и задержку жидкости у 2–4% пациентов. Алоглиптин показал безопасность в плане сердечно-сосудистых событий и хороший сахароснижающий эффект. Использование препаратов в комбинации позволяет применять более низкие дозы пиоглитазона, минимизируя побочные эффекты.

Фиксированная доза препарата, удобство приема делают препарат привлекательным для назначения пациентам с небольшой длительностью диабета или впервые выявлен-

ным диабетом, при непереносимости метформина или возможных побочных действиях при увеличении дозы метформина, а также пациентам, имеющим дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска. Препарат может использоваться и при длительном течении диабета, когда длительный прием секретагенов, неудовлетворительный контроль гликемии истощает β -клетки и речь заходит о назначении инсулина — использование подобной комбинации может отодвинуть назначение инсулинотерапии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Штада» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

The technical edition is supported by Stada.

Литература/References

1. Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический мониторинг HbA1c в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2020;23(2):104–112. DOI: 10.14341/DM12327. [Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. et al. Dynamic monitoring of HbA1c in Russian regions: data comparison of mobile medical center (Diamodul) and national diabetes register of Russian Federation. Diabetes mellitus. 2020;23(2):104–112 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12327.
2. Triplitt C., Cersosimo E., DeFronzo R.A. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:671–690. DOI: 10.2147/vhrm.s4852.
3. Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(6):1005–1020. DOI: 10.1517/17425255.2015.1041499.
4. Hurren K.M., Dunham M.W. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? Expert Opin Pharmacother. 2021;22(2):131–133. DOI: 10.1080/14656566.2020.1853100.
5. Console A., Formoso G. Do thiazolidinediones play a role in the treatment of type 2 diabetes mellitus? Diabetes Obesity Metab. 2013;15:967–977. DOI: 10.1111/dom.12101.
6. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis implication for insulin-sensitizing agents. Endocr Rev. 2019;40(6):1447–1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
7. Eldor R., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S162–S74. DOI: 10.2337/dcS13-2003.
8. Alam F., Islam M.A., Mohamed M. et al. Efficacy and safety of pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2019;9(1):5389. DOI: 10.1038/s41598-019-41854-2.
9. Pyörälä M., Miettinen X., Halonen P. et al. Insulin resistance syndrome makes it possible to predict the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the results of a 22-year follow-up of the Helsinki Police Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:538–544. DOI: 10.1161/01.ATV.20.2.538.
10. Bonora E., Formentini G., Calcaterra F. et al. Insulin resistance according to HOME is an independent prognostic factor of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes: prospective data from the Verona Study of Diabetic Complications. Diabetes Care. 2002;25:1135–1141. DOI: 10.2337/diacare.25.7.1135.
11. Dormandy J.A., Charbonnel D., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patient with type 2 in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279–1289. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
12. Scherntaner J. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non — traditional risk factors for atherosclerosis. Int J Clin Pract. 2009;63:912–929. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02025.x.
13. Scherntaner G., Curry C.J., Scherntaner G.-H. Do we need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S155–S161. DOI: 10.2337/dcS13-2031.
14. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. Endocrinologist. 2019;40(6):1447–1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
15. Zhang Z., Zhang X., Korantzopoulou P. et al. The use of thiazolidinedione and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17:96–104. DOI: 10.1186/s12872-017-0531-4.
16. Daniele J., Abdul-gHani M., DeFronzo R.A. What are the options for pharmacotherapy for the treatment of prediabetes? Expert Opin Pharmacol. 2014;15:2003–2018. DOI: 10.1517/14656566.2014.944160.
17. DeFronzo R.A., Tripathi D., Schwenke D.C. Pioglitazone for the prevention of diabetes with impaired glucose tolerance. New Engl J Med. 2011;364:1104–1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1010949.
18. 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.
19. Ahrén B., Foley J.E. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism. Diabetologia. 2016;59(5):907–917. DOI: 10.1007/s00125-016-3899-2.
20. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2014;170:565–574. DOI: 10.1530/EJE-13-0639.
21. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. 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.
22. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase inhibitor alogliptin in patient with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2008;31(12):2315–2317. DOI: 10.2337/dc08-1035.
23. Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Патологически обоснованная комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(20):6–12. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-20-6-12. [Petunina N.A., Kuzina I.A., Telnova M.E. et al. Pathophysiologically Based Combination Therapy with Alogliptin and Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus. Effective Pharmacotherapy. 2021;17(20):6–12 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-20-6-12.
24. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. Diabetologia. 2012;55:915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.
25. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
26. Shinji Kishimoto, Yoshihiko Kinoshita, Takeshi Matsumoto et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Hypertens. 2019;32(7):695–702. DOI: 10.1093/ajh/hpz065.
27. Rosenstock J., Inzucchi S.E. 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.
28. 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.
29. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2014;170(4):565–574. DOI: 10.1530/EJE-13-063.
30. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067–2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.

31. Tomlinson B., Chan P., Wai Kei Lam C. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;1–14. DOI: 10.1080/14656566.2021.1985465 (Online ahead of print).
32. 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.
33. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P. 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):813–819.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мкртумян Ашот Мусаелович — д.м.н., профессор, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1316-5245.

Свиридова Мария Ивановна — к.м.н., заведующая центром эндокринных заболеваний беременных женщин ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана»; 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2; ORCID iD 0000-0001-8942-3111.

Контактная информация: Мкртумян Ашот Мусаелович, e-mail: vagrashot@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2021.

Поступила после рецензирования 12.09.2021.

Принята в печать 30.09.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Ashot M. Mkrtumyan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Division of Endocrine and Metabolic Disorders, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1316-5245.

Mariya I. Sviridova — C. Sc. (Med.), Head of the Center of Endocrine Disorders of Pregnancy, N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gosptal'naya sq., Moscow, 111020, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8942-3111.

Contact information: Ashot M. Mkrtumyan, e-mail: vagrashot@mail.ru.

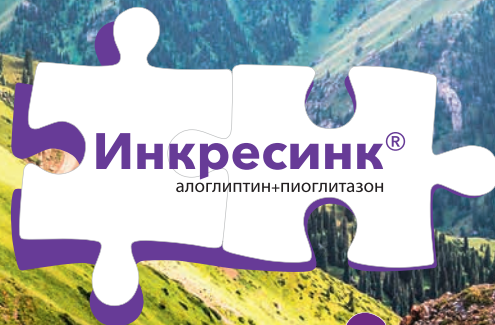
Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.08.2021.

Revised 12.09.2021.

Accepted 30.09.2021.



Инкресинк®
алоглиптин+пиоглитазон



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

Реклама

*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 неблагоприятные (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 PROspective 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)-(P)-RU. **Торговое название препарата:** ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: пиоглитазон и алоглиптин. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь. **Код АТХ:** A10BD09. **Показания к применению:** Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и 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 пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получить метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости. • в комбинации с метформином (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 пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Печеночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии. Фертильность, беременность и лактация; Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано. 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 пиоглитазона, следует выбрать препарат с сумочными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном 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 пиоглитазоном 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 метформином и тиазолидинионом, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиниона или метформина. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью лёгкой 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 тяжёлым 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 пиоглитазона 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 масса 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 отёк, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Отёки. Об отёке сообщалось у 6-9% пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2-5%. В отчётах 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 пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфанилмочевины. В ходе исследований комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфанилмочевины 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, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфанилмочевины у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 26% для глипизида. В клинических исследованиях пиоглитазона 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!

