



Патофизиологически обоснованная комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа

Н.А. Петунина, д.м.н., проф., И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, к.м.н.,
Е.В. Гончарова, к.м.н., Н.С. Мартиросян, к.м.н., Т.В. Береговая

Адрес для переписки: Ирина Александровна Кузина, mia986@mai.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Патофизиологически обоснованная комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 6–12.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-6-12

Основными патофизиологическими нарушениями при сахарном диабете (СД) 2 типа являются инсулинорезистентность и дисфункция островковых клеток α и β . В связи с этим ключевыми направлениями в терапии считаются улучшение чувствительности клеток к инсулину и функции β -клеток. Мощным инсулиновым сенситайзером признан пиоглитазон. Препарат не только улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, но и замедляет атеросклеротический процесс, влияя тем самым на сердечно-сосудистый риск. Установлено, что снижение инкретинового эффекта также способствует дисфункции островковых клеток, что приводит к нарушению секреции инсулина и увеличению секреции глюкагона. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 улучшают функцию островковых клеток поджелудочной железы за счет увеличения глюкозозависимой секреции инсулина и снижения уровня глюкагона в плазме крови. Доказано, что ингибитор дипептидилпептидазы 4 алоглиптин способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при нейтральном эффекте на массу тела. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности. Кроме того, его можно использовать в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Комбинированный препарат алоглиптина и пиоглитазона направлен на устранение как инсулинорезистентности, так и дисфункции островковых клеток при СД 2 типа. Клинические исследования подтвердили преимущество комбинированной терапии в уменьшении уровня HbA1c по сравнению с монотерапией. Стойкость снижения HbA1c обеспечивает и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, что не всегда возможно при проведении монотерапии. Таким образом, комбинация алоглиптина и пиоглитазона представляет собой патофизиологически надежное лечение СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток, пиоглитазон, алоглиптин

Введение

Сахарный диабет (СД) – довольно распространенная патология. При этом во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. По оценкам экспертов Международной федерации диабета, в 2015 г. насчитывалось примерно 415 млн больных,

к 2040 г. эта цифра может увеличиться до 642 млн [1]. Важно отметить, что более 90% случаев приходится на СД 2 типа.

Основной целью лечения СД 2 типа является достижение гликемического контроля, улучшение качества жизни, а также минимизация риска разви-



тия долгосрочных осложнений [2]. В свою очередь это позволит уменьшить нагрузку на экономику [2]. Плохой контроль заболевания приведет к обратным результатам [3].

При выборе терапии следует учитывать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), предпочтения пациента, наличие сопутствующих заболеваний и возможные побочные эффекты препаратов, их побочные реакции, риск гипогликемий и влияние на массу тела [4].

Известно, что при СД 2 типа гипергликемия является ключевым фактором развития микрососудистых осложнений [5]. Она также способствует развитию макрососудистых осложнений, хотя и в меньшей степени [6]. В силу прогрессирующего течения СД 2 типа многие пациенты, особенно с умеренной и тяжелой гипергликемией, не могут достичь индивидуального целевого уровня HbA1c на фоне монотерапии [7, 8]. В этих случаях оптимальным вариантом считается комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП).

Патогенез СД 2 типа связан с нарастающим снижением функции β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Эти нарушения можно ослабить, воздействуя на чувствительность клеток печени и мышц к инсулину, а также скорректировав дефицит глюкагоноподобного пептида 1 [9]. Комбинация метформина или тиазолидиндионов с аналогом глюкагоноподобного пептида 1 или ингибитором дипептидилпептидазы 4 позволяет воздействовать на основные механизмы развития СД 2 типа и свести к минимуму риск гипогликемии и увеличения массы тела. Такая терапия способна помочь в достижении и поддержании целевых показателей гликемии в долгосрочной перспективе.

В статье особое внимание уделено пиоглитазону, алоглиптину и их комбинации с позиции снижения инсулинорезистентности и улучшения функции β -клеток поджелудочной железы.

Пиоглитазон: современный взгляд на эффективность и безопасность

Полностью остановить снижение функции β -клеток пока невозможно, однако ПССП могут замедлить данный процесс наряду с другими эффектами в зависимости от механизмов их действия [10].

Тиазолидиндионы (глитазоны) являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – PPARs), – PPAR- γ . Активируя PPAR- γ [11], особенно в жировой ткани и ткани печени, тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность [12]. Это единственный класс ПССП, нацеленный в первую очередь на инсулинорезистентность. В настоящее время пиоглитазон является единственным доступным агонистом PPAR- γ , используемым во всем мире для лечения СД 2 типа.

В исследованиях TRIPOD и PIPOD продемонстрированы связь между инсулинорезистентностью и нару-

шением функции β -клеток, а также эффект снижения потребности в секрети инсулина при приеме тиазолидиндионов [13, 14].

Так, в исследовании TRIPOD с участием 236 пациентов с гестационным СД в анамнезе и предиабетом зафиксирован более низкий среднегодовой показатель заболеваемости СД 2 типа в группе тиазолидиндионов, чем в группе плацебо, – 5,4 против 12,1%. В группе тиазолидиндионов относительный риск (ОР) развития СД 2 типа снизился на 55%, функция β -клеток оставалась сохранной [13].

Завершившие участие в исследовании TRIPOD были приглашены в исследование PIPOD, в котором оценивалась эффективность пиоглитазона. В исследовании PIPOD получены результаты, аналогичные результатам исследования TRIPOD [14].

Было подтверждено, что тиазолидиндионы в целом и пиоглитазон в частности повышают чувствительность тканей к инсулину и способствуют сохранению функции β -клеток.

Известно, что инсулинорезистентность способствует развитию дислипидемии, артериальной гипертензии, повышенной экспрессии медиаторов воспаления, снижению уровня адипонектина, гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. Эти состояния значительно увеличивают риск развития атеросклеротических осложнений, таких как инсульт и инфаркт миокарда, и связаны с двух- и трехкратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Пиоглитазон может влиять на опосредованные через инсулинорезистентность факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оказывая тем самым протективное действие в отношении сердечно-сосудистой системы [15].

Положительный эффект пиоглитазона на риск возникновения сердечно-сосудистых событий впервые был продемонстрирован в исследовании PROactive. У 5238 пациентов с СД 2 типа и макроангиопатией, получавших пиоглитазон или плацебо в течение 34,5 месяца, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снизилась на 16% [16].

Анализ данных всех двойных слепых плацебоконтролируемых исследований пиоглитазона свидетельствует о снижении частоты сердечно-сосудистых событий у не имевших сердечно-сосудистых событий в анамнезе [17].

Терапия пиоглитазоном ассоциировалась с уменьшением объема атеросклеротических бляшек коронарных артерий в исследовании PERISCOPE [18] и толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий в исследовании CHICAGO [19].

В исследовании IRIS 3876 пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, получали пиоглитазон или плацебо в течение 4,8 года [20]. В группе пиоглитазона наблюдалось снижение количества случаев повторного инсульта и инфаркта миокарда на 24%, а также значений индекса HOMA-IR на 24% [20]. Однако о корреляции



улучшения чувствительности тканей к инсулину со снижением сердечно-сосудистых событий не сообщалось.

В недавно опубликованном исследовании H. Strongman и соавт., в котором приняло участие 33 054 пациента с СД 2 типа, сообщалось, что пиоглитазон уменьшал сердечно-сосудистый риск на 42%, не сердечно-сосудистый – на 37% [21].

Таким образом, в многочисленных исследованиях доказано, что пиоглитазон способен замедлять атеросклеротический процесс и снижать частоту сердечно-сосудистых событий в сочетании с повышением чувствительности тканей к инсулину.

Улучшение гликемического контроля не влияло на частоту инсультов и инфарктов миокарда, поскольку в исследовании PROactive снижение уровня HbA1c было довольно скромным, а в исследовании IRIS принимали участие пациенты без СД 2 типа. Замедление атеросклеротических процессов на фоне терапии пиоглитазоном происходит вследствие коррекции основных молекулярных нарушений, способствующих развитию инсулинорезистентности и атеросклерозу. Так, пиоглитазон ингибирует сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и активирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1, а также внутриклеточный сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы, что приводит к повышению чувствительности клеток к инсулину и снижению гиперинсулинемии [22]. Воздействие на множественные воспалительные пути (сигнальные пути ядерного транскрипционного фактора, толл-подобного рецептора 4, фактора некроза опухоли α) и снижение образования активных форм кислорода [23–26], уменьшение уровня триацилглицерина в плазме, повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, преобразование мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности в более крупные и менее плотные способствуют снижению атерогенеза и инсулинорезистентности [27]. Пиоглитазон уменьшает концентрацию свободных жирных кислот в плазме [28], улучшает эндотелиальную функцию и усиливает образование оксида азота, что напрямую связано со снижением инсулинорезистентности [22]. Повышая секрецию адипонектина, стимулируя PPAR- γ , пиоглитазон усиливает внутриклеточное окисление жиров, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению уровня воспалительных цитокинов и генерации активных форм кислорода, а также к ингибированию атерогенеза [29].

Однако использование тиазолидиндионов частично ограничено потенциальным риском развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с диастолической дисфункцией [30]. Так, в исследовании PROactive наблюдалось повышение частоты случаев развития «сердечной недостаточности» без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [16]. Вероятно, у пациентов были периферические отеки, но не сердечная недостаточность. Кроме

того, по данным субанализа результатов исследования PROactive, положительный эффект в виде снижения риска общей смертности, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта на фоне терапии пиоглитазоном сохранялся даже у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью – ОР 0,64 при 95%-ном доверительном интервале 0,436–0,946 ($p = 0,025$). После госпитализации по поводу сердечной недостаточности не было значительной разницы между группами в отношении среднего количества дней, проведенных в стационаре (11 в обеих группах ($p = 0,682$)), и среднего количества дней, проведенных в отделении интенсивной терапии (четыре в группе пиоглитазона и три в группе плацебо ($p = 0,584$)) [31].

Относительно недавнее исследование G.D. Clarke и соавт., в котором оценивалось влияние терапии пиоглитазоном в течение 24 недель на чувствительность миокарда к инсулину и функцию левого желудочка у пациентов с СД 2 типа, показало, что пиоглитазон увеличивал стимулированное инсулином поглощение глюкозы всеми тканями на 71% ($p < 0,01$ vs исходно), поглощение глюкозы миокардом на 75% ($p < 0,01$ vs исходно) и перфузию миокарда на 16% ($p < 0,05$ vs исходно). В группе пиоглитазона достоверно улучшились показатели диастолической функции левого желудочка: увеличилось соотношение E/A (с $1,04 \pm 0,3$ до $1,25 \pm 0,4$) и максимальная скорость наполнения (с 349 ± 107 до 433 ± 99 мл/мин) ($p < 0,01$). Показатели систолической функции левого желудочка также улучшились: увеличилось фракция выброса (с 61 ± 6 до $66 \pm 7\%$) и ударный объем (71 ± 20 до 80 ± 20 л/мин) ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что чувствительность миокарда к инсулину и диастолическая функция левого желудочка взаимосвязаны, именно поэтому пиоглитазон, как мощный сенситизатор инсулина, оказывает положительное влияние на функциональные характеристики левого желудочка [32].

Положительный эффект пиоглитазона на чувствительность тканей к инсулину, функцию β -клеток, контроль HbA1c и сердечно-сосудистые риски позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии терапии СД 2 типа.

Эффективность и безопасность алоглиптина

При СД 2 типа влияние инкретиновых гормонов на секрецию инсулина значительно снижается. Это приводит к повышению уровня глюкагона в плазме натощак и отсутствию должного подавления секреции глюкагона в ответ на прием пищи [33].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 представляют собой ПССП, повышающие уровень активных инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина [34].

Высокий сахароснижающий потенциал и низкий риск побочных эффектов делает ингибиторы дипептидилпептидазы 4 достаточно привлекательной терапевтической опцией.



Алоглиптин является высокоэффективным и селективным нековалентным ингибитором дипептидилпептидазы 4 [35]. Он замедляет инактивацию инкретиновых гормонов, что способствует увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкогона при высоком уровне глюкозы в плазме [36]. Таким образом, алоглиптин улучшает гликемический контроль через глюкозозависимый механизм.

Алоглиптин быстро всасывается и равномерно распределяется в тканях [37]. Доказано, что алоглиптин подавляет дипептидилпептидазу 4 до 99% после 14 дней приема один раз в день в терапевтических дозах [38]. Абсолютная биодоступность алоглиптина достигает 100% [39]. На нее не оказывает существенного влияния ни прием пищи, ни одновременный прием других ПССП, в частности метформина и пиоглитазона [40, 41]. Алоглиптин не подвергается экстенсивному метаболизму, а метаболизм, связанный с цитохромом P450 (CYP), незначителен. Следовательно, не требуется коррекции дозы при одновременном применении субстратов или ингибиторов CYP [39].

Эффективность и безопасность алоглиптина подтверждены в ряде клинических исследований.

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III, проведенном R.A. DeFronzo и соавт., у 329 пациентов с СД 2 типа, не получавших терапию (исходный уровень HbA1c – $7,9 \pm 0,8\%$), лечение алоглиптином в дозе 12,5 или 25 мг/сут привело к значительному улучшению гликемического контроля по сравнению с применением плацебо. Практически у 50% пациентов, принимавших любую дозу алоглиптина, наблюдалось снижение уровня HbA1c как минимум на 0,5%, у 29% – более чем на 1,0%. Алоглиптин в дозе 25 мг/сут способствовал небольшому, но значимому снижению общего холестерина и триглицеридов в плазме [42].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом 26-недельном исследовании R.E. Pratley и соавт. сравнили алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг/сут с плацебо у 500 пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа (средний уровень HbA1c – 8,1%) на фоне терапии производными сульфонилмочевины. В группах алоглиптина 12,5 и 25 мг/сут отмечалось снижение HbA1c на 0,39–0,53% по сравнению с группой плацебо [43].

В исследовании M.A. Nauck и соавт. пациенты с неудовлетворительным контролем СД 2 типа получали алоглиптин в дозе 12,5 или 25 мг/сут или плацебо в добавление к метформину. Значения HbA1c были значительно ниже при приеме алоглиптина в любой дозе, чем при использовании плацебо, – -0,6 vs -0,1% [44].

В исследовании J. Rosenstock и соавт. оценивался эффект добавления алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг/сут к инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа без осложнений. Через 26 недель приема алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг уровень HbA1c снизился значительно по сравнению с применением плацебо

(-0,63 и -0,71 против -0,13% соответственно). Изменение массы тела было аналогичным во всех группах. Значительных изменений липидного профиля не отмечено [45].

Комбинированная терапия пиоглитазоном и алоглиптином

Комбинация двух ПССП с разными, но взаимодополняющими механизмами действия, низким риском гипогликемий и режимом приема один раз в день является логичным шагом в улучшении лечения СД 2 типа. Эффективность и безопасность комбинации пиоглитазона и алоглиптина у пациентов с СД 2 типа проанализированы R.E. Pratley и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Всего было рандомизировано 493 пациента на базовой терапии тиазолидиндионами. При этом получавшие росиглитазон были переведены на пиоглитазон в эквивалентной дозе. Допускался прием метформина и производных сульфонилмочевины на исходном этапе. Через 26 недель уровень HbA1c значительно снизился относительно исходного: в группах алоглиптина в дозах 12,5 и 25 мг на 0,66 и 0,80% соответственно, в группе плацебо – на 0,19%. Количество пациентов, у которых HbA1c уменьшился более чем на 1,0%, было в два раза больше в группе алоглиптина 12,5 мг, в три раза – в группе алоглиптина 25 мг (по сравнению с плацебо). Средняя прибавка в весе составила приблизительно 1 кг без существенных различий между тремя группами. Общее количество нежелательных явлений было одинаковым в группах алоглиптина и плацебо – 18–19%. Частота эпизодов гипогликемий зависела от базовой терапии. Важно отметить, что у принимавших комбинацию «производные сульфонилмочевины + пиоглитазон» зафиксировано около 20% случаев гипогликемий, у получавших пиоглитазон и метформин – примерно 3% [46].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 26-недельном исследовании R.A. DeFronzo и соавт. оценивалась комбинация алоглиптина и пиоглитазона у пациентов на базовой терапии метформином [47]. Среднее снижение HbA1c от исходного уровня составило 0,89% в группе пиоглитазона, 1,43% в группе алоглиптина 12,5 мг в комбинации с пиоглитазоном и 1,42% в группе алоглиптина 25 мг в комбинации с пиоглитазоном. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном способствовала значительному улучшению показателей функции β -клеток, которая оценивалась по соотношению «проинсулин/инсулин» и индексам НОМА-IR и НОМА-В. Наиболее выраженное снижение соотношения «проинсулин/инсулин» наблюдалось в группах «алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон» и «алоглиптин 25 мг + пиоглитазон» (-0,087 и -0,076 соответственно). У получавших пиоглитазон и метформин оно составило 0,027. К концу исследования индекс НОМА-В в первых двух группах увеличился на 18,2 и 22,2,



в третьей группе – на 5,1, что было статистически значимым. Показатель НОМА-IR улучшился во всех группах, однако ни одна из групп комбинированной терапии не показала значимо большего снижения НОМА-IR, чем группа терапии пиоглитазоном [47].

В рандомизированном двойном слепом 26-недельном исследовании S.E. Inzucchi и соавт. 655 пациентов с СД 2 типа получали комбинацию алоглиптина и пиоглитазона (25 мг + 30 мг или 12,5 мг + 30 мг) либо монотерапию пиоглитазоном 30 мг/сут или алоглиптином 25 мг/сут [48]. На 26-й неделе уровень HbA1c в четырех группах уменьшился на 1,70, 1,56, 1,10 и 0,96% соответственно. Масса тела также изменилась +3,1, +2,5, +2,2 и -0,3 кг соответственно. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном улучшила функцию β -клеток по сравнению с монотерапией алоглиптином. Изменение соотношения «проинсулин/инсулин» (-30 против -14%, $p = 0,006$), значений индексов НОМА-В (+67 против +16%, $p = 0,018$) и НОМА-IR (-46 против -16%, $p = 0,001$) было значительно большим в группе комбинированной терапии алоглиптином 25 мг и пиоглитазоном 30 мг, чем в группе алоглиптина 25 мг/сут. Кроме того, увеличение концентрации адипонектина и снижение высокочувствительного С-реактивного белка было более выраженным при применении алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг по сравнению с монотерапией алоглиптином 25 мг/сут [48].

Заключение

Сахарный диабет 2 типа характеризуется множественными патофизиологическими изменениями [49]. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона влияет на многие из них, включая снижение инсулинорезистентности в скелетных мышцах, печени

и адипоцитах, усиление инкретинового эффекта, повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона.

Пиоглитазон уменьшает липотоксичность и увеличивает секрецию инсулина через активацию PPAR- γ , в то время как алоглиптин улучшает функцию островковых клеток благодаря повышению секреции инсулина и снижению секреции глюкагона в ответ на высокий уровень глюкозы в плазме крови.

Алоглиптин и пиоглитазон обеспечивают аддитивный эффект, снижая уровень HbA1c и не повышая риска гипогликемических состояний. Комбинированная терапия также снижает уровень С-реактивного белка и повышает уровень адипонектина.

В исследованиях CHICAGO, PERISCOPE и PROactive продемонстрировано, что пиоглитазон положительно влияет на эндотелиальную функцию и снижает сердечно-сосудистый риск.

В 2021 г. в России был зарегистрирован препарат Инкресинк®, представляющий собой комбинацию 25 мг алоглиптина с 15 или 30 мг пиоглитазона. Наличие разных вариантов дозирования позволяет осуществлять индивидуальный подход к терапии СД 2 типа.

Инкресинк® снижает инсулинорезистентность, способствует устранению дисфункции островковых клеток у пациентов с СД 2 типа при приеме один раз в день.

Препарат Инкресинк® эффективен в снижении уровня HbA1c, хорошо переносится и характеризуется низким риском гипогликемий.

Таким образом, комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном (препаратом Инкресинк®) может повернуть вспять многие из известных на сегодняшний день патофизиологических процессов при СД 2 типа и является клинически эффективной. ☺

Литература

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 128. P. 40–50.
2. World Health Organisation. Global report on diabetes, 2016 // http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=57E375117D877275E79C2D9581F6E2B9?sequence=1.
3. Trikkalinou A., Papazafiropoulou A.K., Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life // *World J. Diabetes.* 2017. Vol. 8. № 4. P. 120–129.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018 // *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–S159.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
6. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
7. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. № 4. P. 438–447.
8. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
9. 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. Vol. 6. P. 671–690.



10. *Samtani M.N.* Simple pharmacometric tools for oral anti-diabetic drug development: competitive landscape for oral non-insulin therapies in type 2 diabetes // Simple pharmacometric tools for oral anti-diabetic drug development: competitive landscape for oral non-insulin therapies in type 2 diabetes. *Biopharm. Drug Dispos.* 2010. Vol. 31. № 2–3. P. 162–177.
11. *Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. et al.* An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 22. P. 12953–12956.
12. *Rizos C.V., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S.* Pleiotropic effects of thiazolidinediones // *Expert Opin. Pharmacother.* 2008. Vol. 9. № 7. P. 1087–1108.
13. *Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 9. P. 2796–2803.
14. *Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al.* Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 2. P. 517–522.
15. *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 randomised controlled trials // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. ID 5389.
16. *Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. 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. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.
17. *Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E.* Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 10. P. 1180–1188.
18. *Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al.* Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 299. № 13. P. 1561–1573.
19. *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. Vol. 296. № 21. P. 2572–2581.
20. *Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al.* Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 14. P. 1321–1331.
21. *Strongman H., Christopher S., Majak M. et al.* Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018. Vol. 6. № 1. ID e000481.
22. *Di Pino A., DeFronzo R.A.* Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. № 6. P. 1447–1467.
23. *Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A.* Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 463–478.
24. *Garg R., Tripathy D., Dandona P.* Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions // *Curr. Drug Targets.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 487–492.
25. *De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M.* Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 17. P. 17070–17078.
26. *Pérez-Girón J.V., Palacios R., Martín A. et al.* Pioglitazone reduces angiotensin II-induced COX-2 expression through inhibition of ROS production and ET-1 transcription in vascular cells from spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. Vol. 306. № 11. P. H1582–H1593.
27. *Deeg M.A., Buse J.B., Goldberg R.B. et al.* Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 10. P. 2458–2464.
28. *Bajaj M., Baig R., Suraamornkul S. et al.* Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 4. P. 1916–1923.
29. *Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Wajcberg E. et al.* Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 4. P. 723–732.
30. *Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R.* Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications // *Endocr. Pract.* 2003. Vol. 9. № 5. P. 406–416.
31. *Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al.* Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08) // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 11. P. 2773–2778.
32. *Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M. et al.* Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1530–1536.
33. *Unger R.H., Aguilar-Parada E., Müller W.A., Eisentraut A.M.* Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. № 4. P. 837–848.
34. *Gedulin B., Lawler R., Jodka C., Young A.* Amylin inhibits pentagastrin-stimulated gastric acid secretion: comparison with glucagon-like peptide-1 and exendin-4 // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. Suppl. 1. Abstr. P. 188A.



35. 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. Vol. 50. № 10. P. 2297–2300.
36. European Medicines Agency. Vpidia (alogliptin): EU summary of product characteristics. 2014 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.
37. Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Drug Saf. 2019. Vol. 42. № 11. P. 1311–1327.
38. Covington P., Christopher R., Davenport M. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 3. P. 499–512.
39. Takeda Pharmaceuticals America Inc. Nesina (alogliptin), prescribing information, 2013 // https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022271s000lbl.pdf.
40. Karim A., Covington P., Christopher R. et al. Pharmacokinetics of alogliptin when administered with food, metformin, or cimetidine: a two-phase, crossover study in healthy subjects // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 48. № 1. P. 46–58.
41. Karim A., Laurent A., Munsaka M. et al. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants // J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 49. № 10. P. 1210–1219.
42. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.
43. 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. Vol. 11. № 2. P. 167–176.
44. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. 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. Vol. 63. № 1. P. 46–55.
45. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.
46. Pratley R.E., Reusch J. E.-B., Fleck P.R. et al. 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. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.
47. 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. Vol. 97. № 5. P. 1615–1622.
48. Inzucchi S.E., Rosenstock J., Seufert J. et al. Effect of combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes on b-cell function and insulin resistance // Diabetes. 2009. Vol. 58. Suppl. 1. P. A520.
49. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // Med. Clin. North Am. 2004. Vol. 88. № 4. P. 787–835.

Pathophysiologically Based Combination Therapy with Alogliptin and Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof., I.A. Kuzina, M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD, N.S. Martirosian, PhD, T.V. Beregovaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina A. Kuzina, mia986@mai.ru

Insulin resistance and islet cell dysfunction are the main pathophysiological disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this regard, the key areas of therapy for T2DM are to improve the sensitivity of cells to insulin and the function of β -cells. Pioglitazone is a potent insulin sensitizer that improves pancreatic β -cells function, but also slows down the atherosclerotic process and cardiovascular risks. A decrease in the incretin effect contributes to islet cell dysfunction, which leads to impaired insulin secretion and an increase in glucagon secretion. Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 improve pancreatic islet cell function by increasing glucose-dependent insulin secretion and decreasing plasma glucagon levels. Alogliptin reduces glycated hemoglobin (HbA1c) levels, is weight neutral, has an excellent safety profile, and can be used in combination with other oral hypoglycemic drugs and insulin. The use of a combination drug with alogliptin and pioglitazone is aimed at eliminating both insulin resistance and islet cell dysfunction in T2DM. Clinical studies have confirmed the benefits of combination therapy in reducing HbA1c compared to monotherapy. The persistence of reducing HbA1c also provides an improvement in the function of β -cells in the pancreas, which is not always possible with monotherapy. The combination of alogliptin and pioglitazone is a pathophysiologically reliable treatment for T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, β -cells dysfunction, pioglitazone, alogliptin



Реклама



Преодолеть барьер инсулинорезистентности!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(РФ-РУ). Торговое название препарата: ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: пиоглитазон 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 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 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 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: Гиперчувствительности 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 отёк. 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 плёночной 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 суточными 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 приёму 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 остаётся 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 тиазопиридином, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазопиридиона или метформина.

Особые указания и меры предосторожности при применении: Печеночная недостаточность. У пациентов с печеночной недостаточностью лёгкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с печеночной 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 печеночной 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 массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентов 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, ималгия, 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 легкого 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 сульфониломочевина. 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 сульфониломочевина 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 глуклазамиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфониломочевины у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 2,6% для глизида. 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.

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.

Только для специалистов здравоохранения.

STADA