

Возможно ли сочетание прогнозоцентричного и глюкозоцентричного подходов к терапии сахарного диабета 2 типа?

В последней декаде сентября в Москве прошел IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». В его рамках состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «Штада», на котором обсуждалась возможность сочетания двух подходов к терапии сахарного диабета 2 типа благодаря применению фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина.

Пиоглитазон и алоглиптин: экономически выгодная кардиопротективная комбинация для терапии сахарного диабета 2 типа

Профессор медицины, руководитель отделения сахарного диабета Научного центра здравоохранения Техасского университета в Сан-Антонио (США) Ральф ДеФРОНЗО (Ralph DeFRONZO) рассказал о преимуществах комбинированной терапии пиоглитазоном и алоглиптином. Три десятилетия назад понимание патогенетических механизмов сахарного диабета (СД) было очень примитивным. Считалось, что СД – генетически обусловленное заболевание. Именно гены отвечают за развитие инсулинорезистентности клеток печени и мышечной ткани. На ранних этапах β -клетки для компенсации инсулинорезистентности начинают секретировать достаточный объем инсулина. По мере прогрессирования патологии функция β -клеток нарушается, что приводит к повышенному глюконеогенезу. В результате печень синтезирует меньше гликогена, избыточно продуцируя глюкозу, что приводит к нарушению гликемии натощак. Вследствие дисфункции

β -клеток постепенно снижается секреция инсулина, вызывая относительный дефицит инсулина, одновременно с этим усиливается инсулинорезистентность периферических тканей. Это приводит к возникновению постпрандиальной гипергликемии. В 1987 г. профессор Р. ДеФронзо назвал этот патофизиологический механизм триадой¹. В 2008 г. триада была расширена им до зловещего октета². К нарушению функции β -клеток, инсулинорезистентности печени и мышечной ткани были добавлены увеличение липолиза, снижение инкретинового эффекта, повышение реабсорбции глюкозы почками, снижение утилизации глюкозы тканями, усиление глюконеогенеза, увеличение секреции глюкагона α -клетками, снижение секреции инсулина, дисфункция нейротрансмиттерной передачи на уровне центральной нервной системы. Чтобы воздействовать на большее количество патогенетических звеньев, требуется назначение комбинированной терапии. Кроме того,

при выборе препаратов необходимо учитывать патологические отклонения у конкретного пациента, что обеспечит эффективное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). И наконец, важно начинать лечение на ранних этапах сахарного диабета, чтобы замедлить прогрессирование дисфункции β -клеток. Британское проспективное исследование UKPDS стало первым исследованием, продемонстрировавшим важность адекватного гликемического контроля³. В нем приняло участие более 4000 пациентов. Одни больные получали диету и физические нагрузки. В данной группе с течением времени уровень HbA1c увеличивался из-за нарастающей дисфункции β -клеток. Другие пациенты принимали глибенкламид – препарат из группы производных сульфонилмочевины. Сульфонилмочевина стимулирует секрецию инсулина β -клетками, поэтому в течение первого года терапии уровень HbA1c снижался, однако в дальнейшем наблюдалось его повышение. Отсутствие долгосрочного эффекта объяснялось дальнейшим истощением β -клеток на фоне терапии производными сульфонилмочевины. Еще одна группа пациентов

¹ DeFronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 6. P. 667–687.

² DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

получала метформин. Препарат воздействует на клетки печени, снижает глюконеогенез, но не влияет на инсулинорезистентность мышечной ткани и на функцию β -клеток. Через год от начала терапии отмечалось постепенное увеличение уровня HbA_{1c}.

Несмотря на такие результаты в отношении динамики значений HbA_{1c}, терапия сульфонилмочевинной и метформином способствовала снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 37%.

Результаты исследования UKPDS свидетельствовали о том, что использование одного сахароснижающего перорального препарата не позволяет сохранить низкий уровень HbA_{1c} в долгосрочной перспективе. Поэтому исследователи в схему терапии глибенкламидом добавили метформин и наоборот. Через 15 лет на фоне комбинированной терапии значения HbA_{1c} достигли 8,5%.

Лучшие результаты в отношении динамики HbA_{1c}, в том числе в долгосрочной перспективе, демонстрируют тиазолидиндионы, независимо от того, какой препарат используется – пиоглитазон или росиглитазон. Это было подтверждено в многочисленных исследованиях, в числе которых исследования PERISCOPE, RECORD, ADOPT и CHICAGO^{4, 5}. Основной причиной такого эффекта признано мощное воздействие обоих препаратов на β -клетки.

Была проведена серия исследований чувствительности тканей к инсулину при приеме сахароснижающих препаратов^{6, 7}. Для оценки исполь-

зовали эугликемический клэмп-тест. Установлено, что росиглитазон и пиоглитазон способствовали повышению чувствительности тканей к инсулину на 40–45% через полгода. Таким образом, тиазолидиндионы – мощные сенсбилизаторы, которые повышают чувствительность клеток к инсулину в мышцах и адипоцитах и самое главное – улучшают секрецию инсулина за счет улучшения функции β -клеток.

В настоящее время в США и других странах мира зарегистрирован только один представитель класса тиазолидиндионов – пиоглитазон.

Установлено, что пиоглитазон помимо контроля гликемии играет важную антиатерогенную роль. Первое исследование, в котором был продемонстрирован антиатерогенный эффект препарата, – это исследование PROactive⁸. Оно проводилось в 19 европейских странах. Всего в него были включены 5238 пациентов с СД 2 типа, у которых в анамнезе был инфаркт миокарда или инсульт. Первичная конечная точка определена как достижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), включавших смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт и инфаркт миокарда. Отношение рисков в отношении достижения MACE на фоне приема пиоглитазона составило 0,84, то есть препарат способствовал снижению рецидива ССЗ на 16%. В частности, в рамках исследования PROactive риск повторного инсульта уменьшился на 48%.

В ряде исследований пиоглитазон назначался пациентам, получавшим метформин либо производные сульфонилмочевины и не имевшим ССЗ в анамнезе, то есть речь шла о первичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ результатов исследований, проведенный экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA), свидетельствовал о том, что отношение рассматриваемого риска для пиоглитазона составило 0,75, то есть на фоне приема пиоглитазона риск развития сердечно-сосудистых осложнений снизился на 25%.

В исследовании IRIS были включены пациенты, у которых за последние полгода случилась транзиторная ишемическая атака либо инсульт, при этом у них не был диагностирован СД (индекс инсулинорезистентности превышал три балла, средний уровень HbA_{1c} составлял 5,8)⁹. У данных больных терапия пиоглитазоном способствовала снижению рецидива инсульта на 24%.

В исследовании в условиях реальной клинической практики, в ходе которого анализировались медицинские базы данных Финляндии, Швеции и Великобритании, было выявлено 31 333 пациента с СД 2 типа, получавших пиоглитазон¹⁰. Для сравнения было отобрано такое же количество больных СД 2 типа, которые получали другие сахароснижающие препараты. Обе группы были сопоставимы

⁴ DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M. et al. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019. Vol. 16. № 2. P. 133–143.

⁵ De Flines J., Scheen A.J. Glitazones and congestive heart failure: update on PROactive, ADOPT, DREAM and RECORD clinical trials // *Rev. Med. Suisse.* 2007. Vol. 3. № 122. P. 1876, 1878–1883.

⁶ Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 12. P. 2210–2219.

⁷ Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 4. P. 710–719.

⁸ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A. 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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. P. e000481.



по возрасту, продолжительности диабета, длительности последующего наблюдения и по другим показателям. В группе пиоглитазона количество смертельных случаев было меньше, чем в группе других сахароснижающих препаратов, – 1633 против 4513. Аналогичные результаты получены в отношении сердечно-сосудистой смертности. Отношение риска смерти от всех причин составило 0,60, смерти от ССЗ – 0,58, смерти от других причин – 0,63.

Кардиопротективный эффект пиоглитазона реализуется за счет нескольких механизмов. Так, препарат активирует γ -рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor – PPAR), как следствие, ингибируются атерогенные процессы. Кроме того, пиоглитазон повышает синтез оксида азота (NO), снижает уровень С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена 1, липотоксичность, способствует снижению артериального давления, корректирует диабетическую дислипидемию. Все указанные компоненты входят в понятие «инсулинорезистентный синдром».

Был также проведен ряд исследований по оценке роли тиазолидиндионов в снижении риска развития СД 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Речь, в частности, идет об исследованиях TRIPOD, PIPOD, DREAM и ACT NOW^{5, 11–15}.

По словам докладчика, в ходе исследования ACT NOW скрининг прошли 1850 человек, у 602 из них было обнаружено нарушение толерантности к глюкозе. Пациен-

ты с нарушенной толерантностью к глюкозе были рандомизированы в группу плацебо и группу пиоглитазона. Длительность наблюдения за больными составила три года. Частота случаев развития СД 2 типа в группе плацебо достигла 7,6% в год, в группе пиоглитазона – 2,1%. Отношение рисков составило 0,28. Таким образом, было установлено, что пиоглитазон снижал риск развития сахарного диабета у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе на 72%. Был сделан вывод: чтобы предотвратить один случай развития сахарного диабета, в течение года требуется пролечить 18 лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

По мнению профессора Р. ДеФронзо, клинически значимым побочным эффектом терапии пиоглитазоном является повышение риска перелома костей, преимущественно у женщин в период менопаузы. У мужчин такого эффекта не наблюдается.

Пиоглитазон также может способствовать задержке жидкости в организме. Однако, по словам докладчика, это не связано с влиянием препарата на функцию почек.

Не менее актуальный вопрос для больных СД 2 типа – воздействие сахароснижающей терапии на массу тела. При СД 2 типа нередко отмечается избыточная масса тела, повышенный уровень свободных жирных кислот в плазме, содержание мышечного, печеночного, висцерального, а также внутри- и периваскулярного жира. Все это приводит к инсулинорезистентности тканей и атерогенным процессам, а также влияет на функцию β -клеток.

При назначении пиоглитазона происходит перераспределение жировой ткани, снижается уровень триглицеридов и свободных жирных кислот, значительно сокращается объем висцеральной жировой ткани, уменьшается содержание жира в мышцах, повышается чувствительность клеток к инсулину.

Перераспределение жира в подкожное депо, как правило, не сопровождается существенным набором веса. Однако у пиоглитазона есть еще один специфический эффект. Данный препарат активирует в гипоталамусе центры, отвечающие за аппетит, что может способствовать переяданию. «Улучшение аппетита, повышение вследствие этого массы тела говорит о том, что препарат работает эффективно. Он воздействует на головной мозг, активируя PPAR- γ как в гипоталамусе, так и в других тканях – мышечной и жировой. Набор веса в данном случае является косметической проблемой, с точки зрения обмена веществ все улучшается. Для снижения данного побочного эффекта рекомендуется начинать терапию с минимальных доз препарата, не превышая суточную дозу 30 мг, на которой наблюдается лишь умеренное повышение массы тела. Эффективна также тактика совместного назначения с препаратами, снижающими вес, – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1», – пояснил докладчик. Еще одной проблемой, связанной с приемом пиоглитазона, считается увеличение риска развития рака мочевого пузыря. В связи с этим

¹¹ Snitker S., Watanabe R.M., Ani I. et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 6. P. 1365–1368.

¹² 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.

¹³ Xiang A.H., Hodis H.N., Kawakubo Miwa et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 99. № 1. P. 207–214.

¹⁴ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.

¹⁵ DeFronzo R.A., Brown S., Smith I.L. et al. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates // *Diabetes*. 2013. Vol. 62. № 11. P. 3920–3926.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

эксперты FDA потребовали организации крупномасштабного исследования. В него были включены 193 099 пациентов с СД 2 типа старше 40 лет. За восемь лет наблюдения рак мочевого пузыря развился у 1089. При этом только 137 из них получали пиоглитазон. Отношение рисков составило 0,98.

По мнению спикера, приведенные результаты должны развеять любые опасения в отношении того, что пиоглитазон повышает риск развития рака мочевого пузыря.

Пиоглитазон можно сочетать с другими препаратами, например метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), в частности с алоглиптином, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2).

Большие возможности комбинированной терапии пиоглитазоном и ингибиторами ДПП-4, в частнос-

ти алоглиптином, связаны с особенностями механизмов действия этих препаратов. Действие ингибиторов ДПП-4 отличается от действия пиоглитазона. Препараты данной группы, воздействуя на ДПП-4, препятствуют быстрому распаду ГПП-1, одного из инкретиновых гормонов, с нарушением секреции которого связывают развитие СД 2 типа. Установлено, что ГПП-1 и ГИП отвечают за выработку 70% инсулина, который секретируется β -клетками в ответ на прием пищи. На фоне применения ингибиторов ДПП-4 повышается активность ГПП-1. Секреция инсулина увеличивается, секреция глюкагона подавляется, а это снижает глюконеогенез.

Исследования комбинированной терапии алоглиптина и пиоглитазона доказали ее эффективность по сравнению с монотерапией данными препаратами¹⁶. Если алоглиптин в дозе 25 мг способствовал снижению уровня HbA1c на 0,96%,

пиоглитазон в дозе 30 мг – на 1,15%, то алоглиптин в дозе 12,5 мг в сочетании с пиоглитазоном в дозе 30 мг – на 1,56%. При использовании 25 и 30 мг соответственно значения HbA1c удалось снизить на 1,71%.

Как было отмечено ранее, пиоглитазон повышает чувствительность клеток к инсулину¹⁷. Так, в виде монотерапии пиоглитазон способствовал снижению индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на 24%, в комбинации с алоглиптином – на 34–40%. Данный эффект впечатляет. Однако важнее, что пиоглитазон в сочетании с алоглиптином в дозе 12,5 или 25 мг значительно улучшал функцию β -клеток. Комбинированная терапия пиоглитазоном и алоглиптином влияет на шесть из восьми патофизиологических звеньев СД 2 типа. Кроме того, такая терапия эффективно снижает уровень HbA1c и обеспечивает кардиопротекцию.

Плейотропные эффекты фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина. Управляя инсулинорезистентностью, управляем прогнозом

В начале своего выступления Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, рассказал, какие механизмы задействованы в процессе нарушения чувствительности клеток к инсулину и к чему они приводят.

После взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором активируется субстрат рецептора, который через последовательность определенных компонентов воздействует на глюкозный транспортер 4, в результате чего глюкоза проникает внутрь клетки. Параллельно через систему фосфатидил-

инозитол-3-киназы происходит внутриклеточный синтез белков, участвующих в синтезе липидов и гликогена. Еще одно соединение, которое синтезируется в результате действия инсулина и чрезвычайно важно для клеток эндотелия, сосудистой системы в целом, – это NO-синтаза, которая ответственна за выработку NO.

При нарушении рецепции, когда субстрат инсулинового рецептора не взаимодействует с инсулином, но получает сигнал взаимодействия от инсулина, происходит переключение с нормального физиологического пути внутриклеточного воздействия субстрата инсулинового рецептора на митоген-активированный путь. Иными сло-



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

вами, активируется протеин, отвечающий за инициацию патологических процессов, в результате которых генерируется воспаление, клеточный рост, пролиферация. Если говорить о сосудистой системе, то это фактически основа для развития атеросклеротических процессов. Кроме того, нарушается синтез NO.

¹⁶ 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. Vol. 33. № 11. P. 2406–2408.

¹⁷ 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.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

Не удивительно, что инсулинорезистентность затрагивает практически все органы и системы, в том числе сосудистую. На уровне жировой ткани происходит нарушение липолиза, повышение циркулирующих совокупных жирных кислот, синтез провоспалительных цитокинов, антифибринолитических факторов. На уровне печеночной ткани увеличивается синтез глюкозы.

Спикер подчеркнул, что инсулинорезистентность предшествует развитию СД 2 типа, ограничивая способность β -клеток компенсировать возросшие потребности в секреции инсулина. Чем выше инсулинорезистентность, тем активнее функционируют β -клетки для выработки инсулина. Когда вырабатываемый инсулин уже не способен преодолевать возросшую инсулинорезистентность, уровень глюкозы в крови повышается. В начале развивается постпрандиальная гипергликемия, затем – гипергликемия натощак. Как следствие, возникает СД 2 типа. Необходимо отметить, что уже в дебюте заболевания у многих больных имеют место микро- и макрососудистые осложнения. Это подтверждает тот факт, что инсулинорезистентность может присутствовать и в отсутствие нарушений углеводного обмена и ее влияние на организм глобально.

Так, в ходе эпидемиологического наблюдательного восьмилетнего исследования SAN ANTONIO, в которое были включены взрослые лица без СД или ССЗ, установлено, что при высоком уровне инсулинорезистентности (индексе НОМА > 3 баллов) увеличивался риск возникновения ССЗ. При повышенных показателях индекса НОМА-IR отношение шансов увеличивалось в 1,5–2,5 раза¹⁸. Таким образом, инсулинорезистентность является универсальным маркером

неблагоприятного прогноза с точки зрения сердечно-сосудистой патологии.

«Интересно было бы получить эпидемиологические данные не только в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, но и в отношении онкологических заболеваний, потому что изменение метаболического процесса в результате инсулинорезистентности повышает вероятность развития и онкопатологии», – подчеркнул профессор Г.Р. Галстян.

Сахарный диабет 2 типа – гетерогенное заболевание, поэтому его течение индивидуально у каждого конкретного пациента. В этой связи особый интерес может представлять анализ, несколько лет назад выполненный в Швеции. Авторы исследования при постановке диагноза СД ориентировались не только на уровень гликемии, но и на наличие антител к глутаматдекарбоксилазе. Кроме того, учитывались возраст, индекс массы тела (ИМТ), значения индекса, отражающего выраженность инсулинорезистентности (НОМА-IR), и индекса, оценивающего функцию β -клеток (НОМА-В). В результате было выявлено пять кластеров СД. На долю третьего кластера, который характеризовался тяжелой инсулинорезистентностью, высокими показателями НОМА-IR, НОМА-В, ИМТ, в исследуемой когорте приходилось 15%.

В отличие от традиционной классификации в данном исследовании гетерогенность была доказана уже в дебюте заболевания. Авторы сделали вывод, что такие больные нуждаются в дифференцированном терапевтическом подходе.

Было также показано, что пациенты с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (третий кластер) имеют наихудший прогноз в отношении почечных и коро-

нарных событий. Это еще одно подтверждение того, что наличие инсулинорезистентности является дополнительным фактором, который в совокупности с нарушением углеводного обмена может в значительной степени ухудшить течение СД 2 типа и предопределить негативные исходы сердечно-сосудистой и почечной патологии. В сентябре 2021 г. были опубликованы результаты исследования RHAPSODY, в котором оценивался риск прогрессирования СД 2 типа¹⁹. В этом исследовании тоже была поставлена задача дифференцировать пациентов по кластерам в зависимости от показателей секреции инсулина и наличия инсулинорезистентности. Доля пациентов с выраженной инсулинорезистентностью составила 22%, то есть у каждого пятого пациента с СД 2 типа была злокачественная инсулинорезистентность, требующая контроля.

Переходя к теме терапии СД 2 типа, профессор Г.Р. Галстян отметил, что метформин не является сенситайзером, то есть препаратом, который улучшает чувствительность всех клеток к инсулину. Метформин воздействует исключительно на печеночную ткань, то есть повышает ее чувствительность к инсулину. Это отличает его от глитазонов, которые активируют PPAR- γ , представленные во всех «заинтересованных» тканях, так или иначе участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, NO. «Если вкладывать в понятие сенситизации глобальное воздействие на организм, то тиазолидиндионы в большей степени соответствуют этому определению», – пояснил спикер.

PPAR- γ модулируют дифференцировку жировых клеток, то есть способствуют переходу преадипоцитов в инсулинчувствительные малые адипоциты и регулируют

¹⁸ Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 7. P. 1087–1092.

¹⁹ Sliker R.C., Donnelly L.A., Fitipaldi H. et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64. № 9. P. 1982–1989.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

скорость перехода малых адипоцитов в большие. Это еще одна важная характеристика данных рецепторов, то есть они в значительной степени регулируют процессы эктопии жировой ткани. Активация PPAR-γ влияет на ремоделирование жировой ткани, блокируя избыточное образование инсулинрезистентных больших адипоцитов, локализованных преимущественно в висцеральной жировой ткани, и повышает представительство малых адипоцитов, инсулинчувствительных.

Таким образом, в целом улучшается метаболическое состояние пациента.

Основное действие пиоглитазона реализуется через PPAR-γ и PPAR-α, поэтому препарат не только воздействует на гликемический контроль, но и обладает достаточно широким спектром плейотропных эффектов.

Терапия пиоглитазоном может способствовать увеличению массы за счет улучшения аппетита. «Однако с точки зрения метаболического здоровья ситуация кардинальным образом меняется, потому что фактически речь идет о том, что агонисты PPAR-γ позволяют мобилизовать топоческий жир, то есть убирают жир из тех органов, в которых его быть не должно, то есть из печени и сосудистой стенки», – уточнил спикер. Этот феномен присущ исключительно пиоглитазону. Изменение конфигурации жировой ткани, ее ремоделирование вызывают невероятный эффект в виде изменения секреторного профиля адипоцитов, когда значительно ослабевают проатерогенные, провоспалительные процессы и уси-

ливаются кардиопротективные, в том числе управление липидным обменом.

Установлено, что прием пиоглитазона в отличие от применения плацебо способствовал трехкратному повышению секреции адипонектина – кардиопротективного цитокина. Ни один другой лекарственный препарат не продемонстрировал такого эффекта. Как уже было сказано ранее, пиоглитазон влияет на липидный спектр. Если статины преимущественно снижают уровень липопротеинов низкой плотности и практически не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности, то терапия пиоглитазоном приводит к значимому повышению показателей липопротеинов высокой плотности, то есть антиатерогенных липопротеинов, а также к снижению уровня триглицеридов. Это исключительное свойство пиоглитазона связано с воздействием не только на PPAR-γ, но и на PPAR-α.

Пиоглитазон влияет на провоспалительные и прокоагулянтные молекулы – С-реактивный белок, ингибиторы активатора плазминогена, что может объяснять стабилизацию атеросклеротической бляшки в частности и снижение риска атеротромботических событий в целом на фоне терапии.

Так, у больных СД 2 типа, которым пиоглитазон в дозе 15 мг (в дальнейшем при необходимости доза титровалась до 30 мг) назначался в первые пять дней после перенесенного острого коронарного синдрома, через месяц от начала терапии, а затем еще через полгода, с помощью специальных методик ультразвукового исследования

оценивали показатели эхоплотности (эхогенности) атеросклеротической бляшки. Более высокими они оказались у получавших пиоглитазон, чем у принимавших плацебо. Динамическая разница наблюдалась уже через месяц терапии. Стабилизация каротидной бляшки в дальнейшем приводила к снижению риска новых случаев инсульта и инфаркта миокарда.

В исследовании CHICAGO пиоглитазон сравнивали с производным сульфонилмочевины глимепиридом^{20, 21}. Его авторы оценивали у пациентов с СД 2 типа суррогатный параметр, принятый в кардиологии, – толщину комплекса «интима – медиа» (ТИМ) сонных артерий. Через 72 недели терапии разница показателя между группами достигла статистической значимости. Она была клинически значимой с точки зрения дальнейшего управления процессом атерогенеза.

В исследовании PERISCOPE использовалась внутрисосудистая ультразвуковая диагностика с расчетом процента атеросклеротической бляшки от внутреннего просвета сосудистой стенки^{22, 23}. Чтобы определить влияние на эту компоненту у больных, которые нуждались в проведении внутрисосудистого ультразвукового исследования, одновременно определяли действие пиоглитазона. Динамический объем атеросклеротической бляшки на фоне применения пиоглитазона в значительной степени отличался от ее динамического объема на фоне лечения глимепиридом. Был сделан вывод, что независимо от улучшения гликемического контроля, которое отмечалось в обеих груп-

²⁰ Polonsky T., Mazzone T., Davidson M. et al. The clinical implications of the CHICAGO study for the management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus // Trends. Cardiovasc. Med. 2009. Vol. 19. № 3. P. 94–99.

²¹ Davidson M.H., Beam C.A., Haffner S. et al. Pioglitazone versus glimepiride on coronary artery calcium progression in patients with type 2 diabetes mellitus: a secondary end point of the CHICAGO study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. № 9. P. 1873–1876.

²² Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Wolski K. et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 2. P. 153–159.

²³ Betteridge D.J. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone // Fundam. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 23. № 6. P. 675–679.



Эффекты пиоглитазона выходят за рамки гликемического контроля, хотя такой контроль очень важен. Назначая эту линию терапии, особенно на ранних стадиях заболевания, можно рассчитывать не только на долгосрочный гликемический контроль, но и на снижение риска таких сосудистых катастроф, как инсульт, инфаркт, улучшение прогноза в отношении почечной функции

пах, влияние на атеросклеротическую бляшку наблюдалось только в группе пиоглитазона.

В исследовании PROactive изучалось влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистые исходы⁸. Первичная конечная точка включала такие события, как открытая реваскуляризация артерий нижних конечностей, ампутация нижних конечностей. В отношении достижения компонентов первичной конечной точки были получены нейтральные результаты.

Однако в дальнейшем при детальном анализе MACE было установлено, что получавшие пиоглитазон имели явное преимущество. Отношение шансов для пиоглитазона составило 0,82, верхняя граница доверительного интервала – менее 1. Таким образом, в группе пиоглитазона больших сердечно-сосудистых событий было на 18% меньше.

У больных, перенесших инфаркт миокарда или имевших в анамнезе другие сердечно-сосудистые события, например ишемическую транзиторную атаку или инсульт, риск повторного инфаркта миокарда снизился на 28%, повторного инсульта – на 47%. «Хотя речь идет о post hoc-анализе, и с точки зрения доказательной медицины он имеет вторичную силу, с точки зрения генерации идей, гипотез и дальнейших исследований это

очень важные данные», – пояснил спикер.

Данные, полученные в исследовании PROactive, в дальнейшем легли в основу исследования IRIS. В исследовании IRIS эффект применения пиоглитазона оценивался у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторную ишемическую атаку⁹. В исследование включали не только больных диабетом, но и лиц с высоким уровнем инсулинорезистентности. На фоне лечения пиоглитазоном риск развития инсульта и инфаркта снизился на 24%, риск ишемического инсульта – на 28%. «В клинической практике ни один препарат даже не приблизился к этой цифре по влиянию на такую конечную точку, как инсульт», – констатировал Г.Р. Галстян.

Таким образом, пиоглитазон имеет наиболее благоприятные профили действия и безопасности. Его эффекты выходят за рамки гликемического контроля, хотя такой контроль очень важен. Назначая эту линию терапии, особенно на ранних стадиях заболевания, можно рассчитывать не только на долгосрочный гликемический контроль, но и на снижение риска таких сосудистых катастроф, как инсульт, инфаркт, улучшение прогноза в отношении почечной функции. Отдельная тема – это неалкогольный жировой гепатоз печени, нередко сопутствующий СД 2 типа, на развитие которого также может повлиять пиоглитазон.

В настоящее время пиоглитазон не зарегистрирован в России. Поэтому у участников дискуссии возникли вопросы, связанные с особенностями применения препарата в клинической практике. Например, насколько препарат безопасен в отношении гипогликемии, можно ли его использовать для первичной профилактики

ССЗ у пациентов без СД 2 типа, а также для профилактики развития СД 2 типа.

По словам профессора Г.Р. Галстяна, гипогликемизирующее действие пиоглитазона реализуется за счет улучшения рецепции. Поэтому он абсолютно безопасен в плане гипогликемий. Однако если пациент получает производные сульфонилмочевины и ему назначили пиоглитазон, тем самым улучшив чувствительность клеток к инсулину, при одновременном приеме секретогенного препарата риск развития гипогликемических состояний может повыситься. В этом случае необходимо скорректировать дозу производного сульфонилмочевины. Если же пиоглитазон используется в комбинации с препаратами, которые характеризуются низким риском гипогликемий, – глиптинами, ингибиторами ДПП-4 или ингибиторами НГЛТ-2, риск гипогликемий увеличиваться не будет. Описывая антиатерогенное воздействие пиоглитазона, Г.Р. Галстян напомнил результаты исследований IRIS и ACT NOW. По мнению спикера, в ближайшей перспективе показания для приема пиоглитазона могут быть пересмотрены так же, как это произошло с метформином, который сегодня можно назначать лицам с предиабетом.

Отвечая на вопрос о том, как лучше титровать дозу пиоглитазона – в сторону повышения или понижения, Г.Р. Галстян отметил, что преимущества препарата в отношении сердечно-сосудистых исходов зафиксированы для дозы 30 мг и более. По мнению спикера, начинать терапию лучше с 15 мг и дальше титровать дозу до 30 мг. Дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно, так как повышается риск развития нежелательных явлений.

Использование комбинации пиоглитазона и алоглиптина позволяет преодолеть стартовую нейтральность пиоглитазона, действие которого развивается через



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

шесть – восемь недель с момента назначения. Поэтому спешить с увеличением дозы не следует, нужно дождаться, пока препарат реализует свои эффекты через активацию PPAR-γ. При применении

пиоглитазона с алоглиптином ситуация меняется. Глиптины улучшают гликемический контроль в течение первой недели, а затем их действие потенцируется пиоглитазоном.

На вопрос, заменит ли пиоглитазон метформин, Г.Р. Галстян ответил, что у этих препаратов разные точки приложения и они обладают взаимодополняющим механизмом действия.

Длительное удержание гликемического контроля и замедление прогрессирования сахарного диабета 2 типа – возможно ли поставить диабет на паузу?

Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Ашот Мусаялович МКРТУМЯН, в настоящее время известно много патогенетических механизмов СД 2 типа. Так, β-ориентированная модель патогенеза СД 2 типа включает 11 звеньев. В первую очередь выделяют нарушение функции и снижение массы β-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность клеток печени, которая проявляется повышением продукции глюкозы, жировых клеток, в результате чего повышается липолиз, мышечных клеток, что приводит к снижению периферической утилизации глюкозы. В связи с этим оптимальным подходом к лечению пациентов с СД 2 типа является назначение комбинированной терапии, влияющей на различные звенья патогенеза СД 2 типа.

На сегодняшний день для оптимального контроля гликемии используют комбинации препаратов разных групп, в частности тиазолидиндионов с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

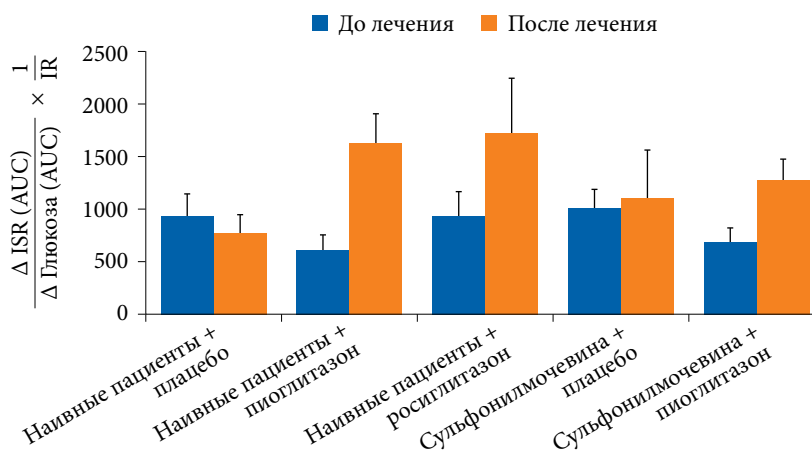
Тиазолидиндионы улучшают функцию β-клеток как у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и у пациентов с большим стажем заболевания и уже получающих сахароснижающие препараты (рисунок)^{24, 25}.

В плацебоконтролируемом исследовании ACT NOW была поставлена цель выявить, может ли представитель группы тиазолидиндионов пиоглитазон снизить риск развития СД 2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Установлено, что пиоглитазон по сравнению с плацебо уменьшал риск развития СД 2 типа на 72% у лиц с предиабетом²⁶.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

В рамках исследования IRIS показано, что пиоглитазон предотвращал развитие СД 2 типа у пациентов с предиабетом и острым нарушением мозгового кровообращения. Так, у пациентов с инсулинорезистентностью без СД 2 типа и недавно перенесенным

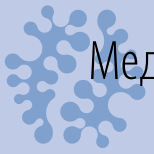


Улучшение функции β-клеток (секреция инсулина/индекс IR) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, не принимавших пероральные сахароснижающие препараты, и у лиц, длительно принимавших производные сульфонилмочевины

²⁴ 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. Vol. 36. Suppl. 2. P. S162–174.

²⁵ Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y. et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292. № 3. P. E871–883.

²⁶ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.



ишемическим инсультом пиоглитазон на 52% снижал риск развития СД 2 типа²⁷.

На сегодняшний день накоплены данные об эффективности ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с СД 2 типа. В частности, доказано, что алоглиптин улучшает функцию β -клеток. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность алоглиптина у 329 больных СД 2 типа, ранее не получавших сахароснижающей терапии. Алоглиптин способствовал повышению индекса НОМА-В, что свидетельствовало об улучшении функции β -клеток. Как следствие, улучшился контроль гликемии²⁸.

Данные о динамике HbA1c на фоне терапии алоглиптином были получены в ходе исследования ENTIRE. В нем приняли участие пациенты с впервые диагностированным СД 2 типа и пациенты с СД 2 типа, не достигшие целевых показателей гликемии на фоне предшествующей терапии. К третьему визиту среднее снижение HbA1c во всех группах алоглиптина составило 1,2%, при этом разница показателей зависела от исходного уровня HbA1c. Наиболее выраженное уменьшение показателей

наблюдалось у пациентов с исходно более высокими значениями HbA1c²⁹.

В другом исследовании комбинация алоглиптина с метформином обеспечила более длительное удержание гликемического контроля по сравнению с препаратом сульфонилмочевины. Эффект комбинированной терапии у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне монотерапии метформином сохранялся в течение двух лет³⁰.

Кроме того, в исследованиях последних лет доказано, что ингибиторы ДПП-4 способны положительно влиять на сердечно-сосудистую систему. Согласно результатам доклинических исследований, терапия ингибиторами ДПП-4 может замедлять прогрессирование атеросклероза. Прогрессирующее увеличение ТИМ сонных артерий считается суррогатным маркером сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Применение ингибиторов ДПП-4 способствовало улучшению показателей ТИМ^{31, 32}.

Эти данные подтверждают результаты исследования SPEAD-A. Так, на фоне терапии алоглиптином отмечено замедление уменьшения ТИМ у пациентов с СД 2 типа без

сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе³³.

Профессор А.М. Мкртумян отметил, что с 2008 г. и по настоящее время эксперты FDA требуют проведения исследований кардиологической безопасности новых сахароснижающих препаратов. Такие исследования в отношении ингибиторов ДПП-4 проводились в течение нескольких лет.

В исследовании EXAMINE приняли участие 5380 пациентов с СД 2 типа и острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией. В рамках исследования оценивали влияние на сердечно-сосудистые исходы алоглиптина и стандартной терапии. Алоглиптин продемонстрировал безопасность у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесших острый коронарный синдром³⁴.

Более того, субанализ результатов исследования EXAMINE, проведенный в отношении пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м², показал статистически значимое снижение риска достижения комбинационной конечной точки MACE (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) на 19% в груп-

²⁷ Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H. et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 10. P. 1684–1692.

²⁸ 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.

²⁹ Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66. № 2. С. 49–60.

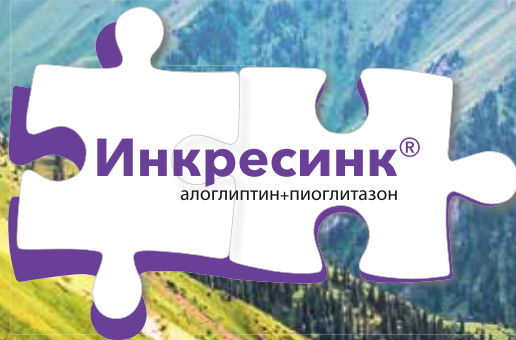
³⁰ Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.

³¹ Ervinna N., Mita T., Yasunari E. et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice // *Endocrinology*. 2013. Vol. 154. № 3. P. 1260–1270.

³² Mita T., Katakami N., Shiraiwa T. et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 3. P. 455–464.

³³ Mita T., Katakami N., Yoshii H. et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 1. P. 139–148.

³⁴ Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. 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. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.



Инкресинк®
алоглиптин+пиоглитазон

↓ HbA1c при добавлении к терапии
-1,4%^{1*}

↓ HbA1c при старте терапии
-1,7%^{2}**

↓ риска MACE^{***}
-18%³



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

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

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

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Краткая инструкция по Инкресинку. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(РГ-РУ). **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 получать 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 + 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 суммарными 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 монотерапия 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 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 сульфонилмочевинны. 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 сульфонилмочевинны этот показатель составил 2,8 кг. Гипогликемия. В исследованиях 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 сульфонилмочевинны у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 2,6% для глиптида. 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 «ИДЖФАРМ», 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!





Фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина (препарат Инкресинк®) воздействует на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект и секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона. В свою очередь пиоглитазон увеличивает поглощение глюкозы мышцами и снижает продукцию глюкозы печенью, а также уменьшает липолиз в адипоцитах

пе алоглиптина по сравнению с группой плацебо. При этом риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 39%, нефатального инфаркта миокарда – на 14%³⁵. В другом субанализе результатов исследования EXAMINE оценивали эффективность и безопасность добавления алоглиптина и плацебо к метформину и производному сульфонилмочевины. В группе пациентов, исходно получавших двойную сахароснижающую терапию (метформин + производное сульфонилмочевины), добавление алоглиптина способствовало снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 51% и смерти от всех причин на 39%³⁶. Приведенные выше данные свидетельствуют об эффективности комбинаций сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа, в частности тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4.

Фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина (препарат Инкресинк®) воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект и секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона. Кроме того, убедительно доказано, что терапия алоглиптином не повышает частоту сердечно-сосудистых событий. В свою очередь пиоглитазон увеличивает поглощение глюкозы мышцами и снижает продукцию глюкозы печенью, а также уменьшает липолиз в адипоцитах. Среди преимуществ пиоглитазона следует выделить не только выраженный гликемический эффект, но и снижение риска сердечно-сосудистых событий, прогрессирования атеросклероза, улучшение функции эндотелия и липидного профиля. Таким образом, алоглиптин и пиоглитазон дополняют действие друг друга.

В 26-недельном исследовании в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии показано, что фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона (препарат Инкресинк®) обеспечивает более эффективный гликемический контроль, чем монотерапия пиоглиптоном и алоглиптином³⁷. По другим данным, фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона приводила к быстрому снижению и длительному удержанию уровня HbA1c. Добавление алоглиптина к комбинации «метформин + пиоглитазон» обеспечивало более выражен-

ное сахароснижающее действие по сравнению с увеличением дозы пиоглитазона³⁸.

В рамках другого исследования 1554 пациента, получавших монотерапию метформинем, которая не позволяла достаточно эффективно контролировать гликемию, в течение 26 дней принимали алоглиптин отдельно или в сочетании с пиоглиптоном. В ходе исследования получены достоверные данные о комплементарном, взаимодополняющем действии алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинк®) на функцию β-клеток³⁹. В ряде исследований также был показан благоприятный профиль безопасности комбинации алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинк®) в терапии СД 2 типа.

Резюмируя результаты исследований эффективности фиксированной комбинации «алоглиптин + пиоглитазон» (Инкресинк®), профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что данный препарат значительно эффективнее снижает и длительно удерживает уровень HbA1c, обладает рядом плейотропных эффектов, а также способствует протекции функции β-клеток и замедлению прогрессирования СД 2 типа.

Применение препарата Инкресинк® оказывает кардиопротективный эффект, улучшает липидный спектр крови, замедляет прогрессирование атеросклероза, снижает воспаление и некроз гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, препарат хорошо переносится пациентами, обладает низким риском развития гипогликемий. ❁

³⁵ 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. Vol. 18. № 1. P. 165.

³⁶ White W.B., Heller S.R., Cannon C.P. et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial // Am. J. Med. 2018. Vol. 131. № 7. P. 813–819.

³⁷ Rosenstock J., Inzucchi S.E. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2408.

³⁸ 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. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.

³⁹ 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.