Алоглиптин и пиоглитазон. Перспективы комбинированного применения

Демидова Т.Ю.,
Кочина А.С.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор литературы о влиянии алоглиптина и пиоглитазона на различные звенья патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Приведены данные об эффективности их применения как по отдельности, так и в виде комбинации. Сахароснижающее действие этих препаратов реализуется через снижение резистентности к инсулину, улучшение толерантности к глюкозе и протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы. Помимо выраженного сахароснижающего действия представителей групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и тиазолидиндионов, их применение в виде комбинации также имеет ряд плеiotропных эффектов в отношении кардио-, нефро- и гепатопротекции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кочина А.С. Алоглиптин и пиоглитазон. Перспективы комбинированного применения // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 62–68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>

Статья поступила в редакцию 26.10.2021. **Принята в печать** 18.11.2021.

Ключевые слова:

сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, алоглиптин, тиазолидиндионы, пиоглитазон

Alogliptin and pioglitazone. Perspectives of combined administration

Demidova T.Yu.,
Kochina A.S.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The article presents a review on the effect of alogliptin and pioglitazone on different pathogenesis components of type 2 diabetes mellitus. The information about their efficiency both individually and in combination is provided. The hypoglycemic effect of these drugs is implemented via decrease in insulin resistance, improving glucose tolerance and protecting pancreatic β -cells. In addition to hypoglycemic effect, these dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and thiazolidinedione agents also have pleiotropic effect concerning cardio-, nephro- and hepatoprotection.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Demidova T.Yu., Kochina A.S. Alogliptin and pioglitazone. Perspectives of combined administration. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 62–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68> (in Russian)

Received 26.10.2021. **Accepted** 18.11.2021.

Keywords:

diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, alogliptin, thiazolidinediones, pioglitazone

Серьезной проблемой современности является увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) и его осложнений. Это многофакторное заболевание ассоциируется не только с многочисленными метабо-

лическими нарушениями, но и с высоким риском ухудшения сердечно-сосудистого прогноза. Полиэтиологичность СД2 позволяет применять в его лечении лекарственные препараты с различными патогенетическими механизмами.

Однако, помимо эффективного контроля гликемии, лечение СД должно также предусматривать профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Одним из наиболее ранних патогенетических звеньев СД2 является инсулинорезистентность. Воздействуя на эту точку приложения, можно улучшить течение СД2 на ранних стадиях и предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Одной из перспективных групп препаратов в этом отношении являются тиазолидиндионы. Эти инсулиновые сенситайзеры, как и метформин, воздействуют на инсулинорезистентность, хотя механизм их действия принципиально различается. По этой причине можно рассматривать назначение тиазолидиндионов в качестве стартовой терапии СД2 в случае, когда применение метформина сопряжено с побочными эффектами или затруднено в связи с индивидуальной непереносимостью. Перспективный препарат из группы тиазолидиндионов – пиоглитазон. Он доказал свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с алоглиптином.

Алоглиптин – это пероральный сахароснижающий препарат из группы ИДПП-4, улучшающий течение СД2 посредством влияния на инкретиновые гормоны. Пиоглитазон и алоглиптин разносторонне воздействуют на механизмы развития СД2, что способствует улучшению контроля гликемии, а также потенцирует кардиопротективные свойства друг друга.

Эффективность пиоглитазона в терапии сахарного диабета 2 типа и снижении риска его осложнений

Механизм действия тиазолидиндионов заключается в избирательном связывании препаратов с ядерными PPAR γ -рецепторами (peroxisome proliferator-activated receptor), которые экспрессируются в адипоцитах, эндотелии сосудов, β -клетках поджелудочной железы, мышечной ткани, печени. Активация этих рецепторов приводит к увеличению поглощения свободных жирных кислот и накоплению их в подкожной жировой ткани, повышает секрецию адипокинов, влияет на атерогенез и состояние сосудистой стенки. Также активация PPAR γ -рецепторов способствует снижению инсулинорезистентности, в том числе за счет уменьшения продукции фактора некроза опухолей α в жировой ткани. PPAR γ -рецепторы в мышечной ткани и печени главным образом влияют на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину. Роль этих рецепторов в других тканях к настоящему моменту до конца не выяснена [1].

По результатам некоторых исследований применение пиоглитазона ассоциировано с некоторым увеличением массы тела (на 2,5–3 кг) [2]. Однако при этом наблюдается перераспределение жировой ткани в сторону уменьшения висцерального жира и увеличения подкожного, что способствовало снижению негативного влияния отложения липидов в ткани печени, сердца, сосудов и мышечной ткани. Механизм этих изменений мультифакторный. Предположительно ведущим звеном является усиление активности адипоцитов подкожно-жировой клетчатки, которые захватывают свободные жирные кислоты из плазмы крови и, соответственно, оставляют меньше субстрата для генеза висцерального жира [3]. Еще одним потенциальным механизмом прибавки массы тела является задержка жидкости. В этом отношении эффект пиоглитазона дозозависим, поэтому

предлагается начинать лечение с небольших дозировок, и в случае развития отеков прибегать к снижению дозировки [4].

Также терапия пиоглитазоном благоприятно влияет на липидный профиль: у пациентов, принимающих его, обнаружено снижение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, а также свободных жирных кислот в плазме. Помимо этого, пиоглитазон способствует конверсии ЛПНП в липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [5, 6]. В масштабном исследовании PROactive по оценке влияния пиоглитазона на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, переживших неблагоприятные сердечно-сосудистые события и имеющих несколько факторов кардиоваскулярного риска, была выявлена эффективность пиоглитазона в отношении снижения риска повторного инфаркта миокарда на 28%, а также повторного инсульта на 47% [1].

Аналогичные результаты получены в исследовании IRIS среди пациентов с инсулинорезистентностью, не имеющих СД: риск фатального и нефатального инсульта или инфаркта миокарда был снижен на 24% [7]. Исследование ACT NOW подтвердило положительное влияние пиоглитазона на β -клетки поджелудочной железы, инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе [8]. В работе G. Sherthamer и соавт. было отмечено положительное влияние пиоглитазона на альбумин-креатининовое соотношение по сравнению с метформином: у пациентов на фоне приема пиоглитазона оно снизилось на 19%, в то время как в группе получающих метформин осталось без изменений [9].

По данным A. Gastadelli и соавт., прием пиоглитазона улучшил гистологическую картину печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени посредством увеличения уровня адипонектина плазмы [10]. В исследовании влияния сахароснижающей терапии на течение COVID-19 у пациентов с СД2 прием пиоглитазона способствовал снижению количества госпитализаций. Авторы отметили, что пиоглитазон может улучшать исходы COVID-19 у пациентов с СД не только посредством контроля гликемии, но и благодаря своим противовоспалительным свойствам [11].

Эффективность монотерапии алоглиптином

Ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) алоглиптин замедляет инактивацию инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). ГПП-1 и ГИП повышают секрецию инсулина и снижают секрецию глюкагона при высоких уровнях глюкозы. Таким образом, алоглиптин контролирует гликемию глюкозозависимым путем [12].

В субанализе исследования EXAMINE W. White и соавт. (2018) оценивали эффективность и безопасность алоглиптина, а также влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 и недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) (15–90 дней до рандомизации), находящихся на исходной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины. В группе пациентов, которым в дополнение к получаемой терапии был назначен алоглиптин, уровень HbA1c через 18 мес дополнительно снизился на 0,4%, в то время как в группе, в которой пациенты, помимо метформина и препаратов

Рис. 1. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от лечения и уровня скорости клубочковой фильтрации

сульфонилмочевины, получали плацебо, HbA1c был на 0,1% выше исходного. Также при добавлении к лечению алоглиптина отмечено снижение смертности от кардиоваскулярных причин и общей смертности на 51% ($p=0,01$) и 48% ($p=0,033$) соответственно, в то время как в контрольной группе такого результата не зафиксировано [13].

В другом масштабном субанализе исследования EXAMINE на протяжении 533 дней оценивали эффективность монотерапии алоглиптином в сравнении с плацебо у 5380 пациентов с СД2 и недавно перенесенным ОКС. В связи с тем, что алоглиптин большей частью метаболизируется почками, пациенты были разделены на 2 группы по скорости клубочковой фильтрации

(СКФ): ≥ 60 и < 60 мл/мин/1,73 м². В отношении гликированного гемоглобина (HbA1c) алоглиптин показал значительную эффективность в обеих группах: у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² уровень HbA1c снизился на 0,27% в группе получающих алоглиптин и повысился на 0,05% в группе плацебо. Среди пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² уровень HbA1c в группе алоглиптина оказался ниже на 0,3%, а в группе плацебо на 0,05% выше (рис. 1).

Несмотря на выраженную эффективность алоглиптина в отношении HbA1c, при оценке показателей липидного обмена (ЛПВП, ЛПНП, общий холестерин, триглицериды), а также СКФ и альбумин-креатининового соотношения не выявлено зна-

Рис. 2. Динамика общего холестерина и липопротеидов низкой плотности по сравнению с исходным уровнем у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [14]

ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛО – алоглиптин.

Рис. 3. Конечные точки исследования EXAMINE в зависимости от функции почек [14]
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

чительного различия между группами алоглиптина и плацебо (рис. 2).

При оценке влияния алоглиптина на риск сердечно-сосудистых событий в группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² было показано достоверное снижение риска развития первичной трехкомпонентной конечной точки MACE [сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт] на 19% ($p=0,014$) и сердечно-сосудистой смертности на 49% ($p=0,013$), в то время как нефатальный ИМ был отмечен у 113 пациентов, получающих плацебо, и у 99 пациентов, получающих алоглиптин. В группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² результаты оказались противоположными: нефатальный ИМ наблюдался у 60 человек в группе плацебо и у 88 пациентов, получающих алоглиптин, при этом частота развития первичной и вторичной конечных точек достоверно не отличалась от плацебо. Такие результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что алоглиптин снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (рис. 3) [14].

Роль алоглиптина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний также была оценена в исследовании SPEAD-A. Когорта из 341 участника с СД2 была поделена на 2 группы: пациенты из 1-й группы получали лечение алоглиптином, пациенты из 2-й – альтернативные сахароснижающие препараты в соответствии с клиническими рекомендациями, за исключением иДПП-4, аналогов ГПП-1 и инсулина. В качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний были использованы показатели комплекса интима–медия сонных артерий, так как его увеличение сопряжено с прогрессированием атеросклероза у пациентов с СД2 [15]. В соответствии с результатами исследования прием алоглиптина снижал толщину комплекса интима–медия как правой, так и левой общей сонной артерии [16]. В результате исследования S. Kikuchi и соавт. был сделан вывод о влиянии алоглиптина на уменьшение атеросклеротических бляшек в стенках сосудов. С помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования было оценено состояние стенок сосудов на старте терапии и через 10 мес после лечения. В группе пациентов, получавших алоглиптин, был отмечен регресс атеросклеротических бляшек в гораздо большей степени, чем у пациентов, получавших плацебо [17].

При оценке роли алоглиптина во вторичной профилактике ишемического инсульта в течение среднего периода наблюдения 2 года лечение алоглиптином было связано с более низкой частотой развития первичной конечной точки (повторного ишемического инсульта), чем в контрольной группе (частота событий – 2,6% в группе алоглиптина против 7,7% в контрольной группе, $p=0,33$). Между обеими группами не обнаружено статистически значимых различий по таким событиям, как ОКС, любой инсульт и смертность от всех причин. Однако было отмечено значительное снижение темпов прогрессирования когнитивного дефицита в группе алоглиптина [18].

В исследовании H. Tai и соавт. изучали влияние алоглиптина на функцию легких у пациентов с СД2, гипергликемия у которых плохо поддавалась коррекции на монотерапии метформином. Механизм повреждения легочной ткани у пациентов с СД на данный момент недостаточно изучен. Предположительно важную роль играет нарушение метаболизма коллагена из-за неферментативного гликолиза при гипергликемии и, как следствие, накопление коллагена в легочной ткани [19]. Также нельзя исключить тот факт, что на снижение легочной функции влияет состояние альвеолярно-капиллярной системы, затронутой окислительным стрессом при гипергликемии [20]. Еще одним патогенетическим механизмом может быть нарушение метаболизма мускулатуры, участвующей в дыхании [21]. В исследовании влияния алоглиптина на функцию легких у пациентов с СД у группы, получавшей в дополнение к терапии метформином алоглиптин, показатели легочной функции по данным спирометрии оказались значительно лучше, чем у контрольной группы, получающей только лечение метформином [22].

Комбинированное применение алоглиптина и пиоглитазона

В сравнении эффективности комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном и монотерапии алоглиптином было отмечено преимущество комбинации алоглиптин/пиоглитазон в снижении HbA1c ($0,9 \pm 0,1\%$ для комбинированной терапии и $0,4 \pm 0,2\%$ в группе монотерапии алоглиптином). Также в более значительной степени были снижены показа-

тели глюкозы плазмы натощак и улучшена функция β -клеток поджелудочной железы, что позволяет сделать вывод о безусловном преимуществе комбинированного приема алоглиптина с пиоглитазоном [23].

Исследование С. Аокі и соавт. показало эффективное снижение уровня HbA1c и индекса массы тела у пациентов с СД2 и различной степенью ожирения (рис. 4) [24].

В исследовании на мышах комбинация алоглиптина и пиоглитазона оказалась эффективна в отношении профилактики стеатоза и фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Эти данные позволяют рассматривать фиксированную комбинацию пиоглитазона и алоглиптина как препарат выбора для пациентов с СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени [25].

В статье Е. Bosi и соавт. о добавлении алоглиптина к терапии метформином в дозировке 1500 мг и пиоглитазоном в дозировке 30 мг пациенты с СД2 были разделены на 2 группы: больным 1-й группы увеличили дозировку пиоглитазона до 45 мг, 2-й добавили к лечению 25 мг алоглиптина. В группе получающих метформин, алоглиптин и пиоглитазон было отмечено более эффективное снижение HbA1c: показателя 7,0% добились 33,2% пациентов, а 6,5% – 8,3% пациентов, в то время как в группе получающих метформин и пиоглитазон эти показатели были соответственно 21,3 и 4,3% пациентов. Также было отмечено более выраженное снижение глюкозы плазмы натощак: в группе, где в лечении фигурировал алоглиптин, ее средний показатель снизился на 0,8 ммоль/л, в группе, где в терапии применяли только метформин и пиоглитазон, – на 0,2 ммоль/л [26].

В рандомизированном контролируемом исследовании J. Rosenstock и соавт. у 655 пациентов без предшествующей сахароснижающей терапии (средний исходный уровень HbA1c 8,8%), рандомизированных для получения алоглиптина 25 мг отдельно, пиоглитазона 30 мг отдельно, алоглиптина 12,5 мг с пиоглитазоном 30 мг или алоглиптина 25 мг с пиоглитазоном 30 мг, совместное назначение алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг привело к статистически достоверному улучшению HbA1c по сравнению с исходным уровнем и группами отдельных пероральных сахароснижающих препаратов. Совместное назначение алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг также позволило большему числу пациентов достичь целевых значений HbA1c. При назначении комбинации алоглиптина в дозе 25 мг и пиоглитазона в дозе 30 мг пациентам с СД2, ранее не получавшим сахароснижающую терапию, через 26 нед уровень HbA1c снизился в среднем на 1,7% от исходного 8,8% [27].

На фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона 63% пациентов достигли уровня HbA1c <7%. Причем у пациентов с исходным уровнем HbA1c >8,5% на комбинации алоглиптина и пиоглитазона снижение HbA1c в среднем составило 2,1%. Ожидается, что комбинация препаратов обеспечила более выраженное улучшение гликемического контроля, чем монотерапия пиоглитазоном и алоглиптином. Надо отметить, что в целом переносимость и монотерапии, и комбинации препаратов со старта терапии была хорошей [27, 28].

Самым масштабным рандомизированным контролируемым исследованием, посвященным изучению эффективности и безопасности комбинации алоглиптина и пиоглитазона, было исследование R.A. DeFronzo и соавт. в группе пациентов с СД2, находящихся на монотерапии метформином ($n=1554$, с исходным

Рис. 4. Снижение гликированного гемоглобина у пациентов с различной массой тела, принимающих алоглиптин и пиоглитазон

HbA1c от 7,5 до 10%). Пациентам добавляли пиоглитазон в различных дозах, алоглиптин или комбинацию алоглиптина и пиоглитазона к исходной терапии метформином. При назначении комбинации алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг снижение уровня HbA1c было более выраженным в сравнении с любым вариантом монотерапии. Добавление комбинации алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг привело к достоверному снижению HbA1c в среднем на 1,4% [29].

В этом исследовании также оценивали функцию β -клеток на основании соотношения проинсулин/инсулин и индекса НОМА β -клеток. Назначение комбинации алоглиптина и пиоглитазона сопровождалось более выраженным улучшением показателей функции β -клеток в сравнении с монотерапией пиоглитазоном. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона характеризовалась хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений была сходной между монотерапией пиоглитазоном и комбинацией алоглиптин + пиоглитазон [29].

Заключение

Комбинированный прием алоглиптина и пиоглитазона во многих исследованиях показал превосходство над применением препаратов по отдельности. Оба представителя разных групп сахароснижающих препаратов воздействуют на широкий спектр патогенетических механизмов, дополняя друг друга. Эффективность комбинированного применения алоглиптина и пиоглитазона подтверждена в отношении снижения HbA1c и в целом улучшения гликемического контроля, а также снижения сердечно-сосудистых рисков. Данные клинических исследований позволяют рассматривать комбинацию алоглиптина и пиоглитазона как следующий шаг в лечении пациентов, не достигавших удовлетворительного гликемического контроля на монотерапии метформином или на терапии метформином и иДПП-4. На данный момент в России зарегистрирована фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона – препарат Инкресинк®. Применение препарата Инкресинк® оправдано у пациентов с СД2 независимо от длительности заболевания. В связи с тем что прием препарата не сопряжен с высоким риском гипогликемии, а также с тем, что кратность приема составляет всего 1 раз в день, Инкресинк® при отсутствии противопоказаний может быть назначен всем группам пациентов с СД2.

Инкресинк®
АЛОГЛИПТИН+ПИОГЛИТАЗОН

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

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

↓ риска
МАСЕ^{***}
-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) (PGRU). **Торговое название:** ИНКРЕСИНК®. **Международное непатентованное наименование:** пiogлитазон 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 пiogлитазоном 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 пiogлитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пiogлитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Печеночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии. Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано. Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пiogлитазона, следует выбрать препарат с суточной дозировкой алоглиптина и пiogлитазона, соответствующую уже принятым. Максимальная суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пiogлитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пiogлитазоном 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 пiogлитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остается прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать

осторожность при назначении алоглиптина в комбинации с метформин и тиазолидиндионом, так как при данной трехкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиндиона или метформина. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк). Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением пiogлитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировой массы 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, миалгия, периферический отек, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Отеки. Об отеке сообщалось у 6-9% пациентов, принимавших пiogлитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отека в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевины, метформин), составила 2-5%. В отчетах описывались случаи от легкого до умеренного отека, как правило, не требовавшие прекращения лечения. Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пiogлитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфонилмочевины. В ходе исследования распространенности гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфонилмочевины у пожилых пациентов, частота распространенности гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 26% для глипизид. В клинических исследованиях пiogлитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователями и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.

100824

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

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

STADA

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна (Tatiana Yu. Demidova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Кочина Анна Сергеевна (Anna S. Kochina) – аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: anna_kochina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- DeFronzo R., Mehta R., Schnure J. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract.* 2013; 41 (2): 132–47. DOI: <https://doi.org/10.3810/hp.2013.04.1062>
- Bogacka I., Xie H., Bray G.A., et al. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1660–7. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1660>
- Smith S., De Jonge L., Volaufova J., et al. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism.* 2005; 54 (1): 24–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.07.008>
- Mudaliar S., Chang A., Henry R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003; 9 (5): 406–16. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.9.5.406>
- Nakano K., Hasegawa G., Fukui M., et al. Effect of pioglitazone on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass according to particle size by a gel-permeation high-performance liquid chromatography in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2010; 57 (5): 423–30. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-006>
- Goldberg R., Kendall D., Deeg M., et al. A Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1547–54. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547>
- Kernan W., Viscoli C., Furie K., et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1321–31. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
- DeFronzo R., Tripathy D., Schwenke D., et al. ACT NOW Study. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes.* 2013; 62 (11): 3920–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0265>
- Scherthaner G., Matthews D., Charbonnel B., et al.; Quartet Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6068–76. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>
- Gastaldelli A., Harrison S., Belfort-Aguir R., et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32 (6): 769–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04405.x>
- Nyland J., Raja-Khan N., Bettermann K., et al. Drug treatment and mortality in COVID-19: a multinational retrospective cohort study. *Diabetes* 2021; 70 (10): db210385. DOI: <https://doi.org/10.2337/db21-0385>
- Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., et al. Benefit-risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2019; 42: 1311–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00857-8>
- White W., Heller S., Cannon C., et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes on metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial. *Am J Med.* 2018; 131 (7): 813–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.023>
- Ferreira J., Mehta C., Sharma A., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med.* 2020; 18 (1): S 165. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>
- Yoshida M., Mita T., Yamamoto R., et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 178–80. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-1333>
- 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.* 2015; 39 (1): 139–48. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-0781>
- Kikuchi S., Okada K., Hibi K. TCT-835 impact of early intervention with alogliptin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndromes: a prospective, single-center, randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74 (13): B 818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.984>
- Tanaka R., Yamashiro K., Nobukazu M. Efficacy of alogliptin (DPP-4 inhibitor) for the secondary prevention after ischemic stroke or TIA with type 2 diabetes mellitus. *Poster Abstracts. Eur Stroke J.* 2017; 2: 98–476. DOI: <https://doi.org/10.1177/2396987317705242>
- Ofulue F., Thurlbeck W. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138 (2): 284–9. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.2.284>
- Hsia C., Raskin P. Lung function changes related to diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9 (1): 73–82. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2007.0227>
- Lazarus R., Sparrow D., Weiss S.T. Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging study. *Metabolism.* 1997; 46 (11): 1266–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S 0026-0495\(97\)90228-6](https://doi.org/10.1016/S 0026-0495(97)90228-6)
- Tai H., Wang M., Zhao Y., et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (33): e4541. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004541>
- Van Raalte D., van Genugten R., Eliasson B., et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170 (4): 565–74. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>
- Aoki C., Suzuki K., Kuroda H., et al. Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci.* 2017; 79 (1): 9–16. DOI: <https://doi.org/10.18999/nagjms.79.1.9>
- Amano Y., Tsuchiya S., Imai M., et al. Combination effects of alogliptin and pioglitazone on steatosis and hepatic fibrosis formation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 497 (1): 207–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.055>
- Bosi E., Ellis G., Wilson C., et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13 (12): 1088–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>
- Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33 (11): 2406–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>
- Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015; 28 (1): 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1177/0897190014522063>
- DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P., Wilson C., Mekki Q., Pratley R.E. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (5): 1615–22. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2243>