

Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности

Л.Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, e-mail: morgunov.Ly@mail.ru

Медицинский институт Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Алоглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы-4, является пероральным сахароснижающим средством, одобренным во многих странах для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, включая США, Европу и Японию. Препарат эффективен как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительного или комбинированного лечения сахарного диабета 2-го типа. Алоглиптин хорошо переносится пациентами, включая пожилых, а также страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью или обладающих высоким риском сердечно-сосудистых событий. Низкий риск развития гипогликемии, увеличения массы тела, острого панкреатита и нежелательных желудочно-кишечных явлений при лечении алоглиптином продемонстрирован как в долгосрочных (продолжительностью до 4,5 лет) исследованиях, так и в реальной клинической практике. Алоглиптин повышает постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1, что приводит к секреции инсулина и нормализации гомеостаза глюкозы. Лечение алоглиптином ассоциируется не только с улучшением метаболизма глюкозы, но также со снижением артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом, а также с нормализацией липидного профиля. У пациентов с сахарным диабетом, недавно перенесших острый коронарный синдром и получавших алоглиптин, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не возрастает. Экспериментальные данные показывают, что алоглиптин уменьшает гипертрофию желудочков, интерстициальный фиброз и диастолическую дисфункцию. Алоглиптин обладает целым рядом уникальных свойств. Предполагается его способностью увеличивать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, играющих важную роль в репарации эндотелия и неоваскуляризации. Алоглиптин сохраняет функциональные возможности и структуру митохондрий миокардиоцитов. Препарат может быть потенциальным средством лечения пациентов с диабетом подтипа MODY1 на ранней стадии заболевания, когда остаточная секреция инсулина сохранена. Лечение фиксированной комбинацией *алоглиптин + метформин* приводит к лучшему гликемическому контролю, чем монотерапия, и хорошо переносится. Представлены данные, что лечение алоглиптином не ассоциируется с повышенным риском развития панкреатита или рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибитор дипептидилпептидазы-4, алоглиптин, безопасность, фиксированная комбинация

Для цитирования: Моргунов Л.Ю. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет.* 2020;(7):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-42-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, e-mail: morgunov.Ly@mail.ru

Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, is an oral hypoglycemic agent approved in many countries for the treatment of patients with type 2 diabetes, including the United States, Europe, and Japan. The drug is effective both as a monotherapy, and as an additional or combined treatment of type 2 diabetes. Alogliptin is well tolerated by patients, including the elderly, as well as those suffering from kidney and / or liver failure or having a high risk of cardiovascular events. The low risk of hypoglycemia, weight gain, acute pancreatitis, and side gastrointestinal events. During treatment with alogliptin has been demonstrated in both long-term (up to 4.5 years) studies and in actual clinical practice. Alogliptin increases postprandial levels of the glucagon-like peptide-1, which leads to insulin secretion and normalization of glucose homeostasis. Treatment with alogliptin is associated not only with improved glucose metabolism, but also with a decrease in blood pressure and arterial rigidity in patients with arterial hypertension and diabetes, as well as normalizing the lipid profile. In patients with diabetes mellitus who have recently undergone acute coronary syndrome and received alogliptin, the frequency of serious adverse cardiovascular events does not increase. Experimental data show that alogliptin reduces ventricular hypertrophy, interstitial fibrosis, and diastolic dysfunction. Alogliptin has a number of unique properties. It is assumed that it can increase the number of circulating endothelial progenitor cells that play an important role in endothelial repair and neovascularization. Alogliptin preserves the functionality and structure of the mitochondria of cardiomyocytes. The drug may be a potential treatment for patients with MODY1 diabetes at an early stage of the disease, when residual insulin secretion is preserved. Treatment with a fixed combination of Alogliptin + Metformin results in better glycemic control than monotherapy and is well tolerated. There is evidence that treatment with alogliptin is not associated with an increased risk of pancreatitis or pancreatic cancer.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, alogliptin, safety, fixed-dose combination

For citation: Morgunov L.Yu. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(7):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-42-49.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 2018 г. в мире зарегистрировано 425 млн пациентов с СД [1]. С увеличением продолжительности жизни населения происходит и рост числа пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), который составляет 90–95% случаев СД у взрослых, а в XXI в. отмечено заметное распространение пандемии этого заболевания.

Цели лечения больных СД 2-го типа зависят от ожидаемой средней продолжительности жизни больного, состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития гипогликемических состояний, общего соматического статуса, способности проводить регулярный самоконтроль гликемии. Стратегия лечения и цели должны быть индивидуализированы с учетом наличия у пациента сопутствующих заболеваний, фармакокинетики лекарственных средств и их фармакодинамических свойств [1]. Во многом этим целям отвечает лечение ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), которые продемонстрировали эффективность и безопасность в применении.

АЛОГЛИПТИН. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Алоглиптин, ИДПП4, является пероральным сахароснижающим средством, одобренным во многих странах для лечения пациентов с СД2, включая США, Европу и Японию. Препарат эффективен как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительного или комбинированного лечения СД2. В целом алоглиптин хорошо переносится пациентами, включая пожилых, а также страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью или обладающих высоким риском сердечно-сосудистых событий. Низкий риск развития гипогликемии, увеличения массы тела, острого панкреатита и нежелательных желудочно-кишечных явлений при лечении алоглиптином продемонстрирован как в долгосрочных (продолжительностью до 4,5 лет) исследованиях, так и в реальной клинической практике. Кроме того, алоглиптин имеет в целом благоприятный профиль безопасности. Следует отметить, что из-за этнического разнообразия в эпидемиологии СД2 алоглиптин более эффективен у азиатских пациентов, страдающих СД2, однако и в других популяциях обладает сходным профилем действенности. Полученные данные указывают на то, что алоглиптин является важным компонентом лечения СД2 и обладает необходимым потенциалом в качестве терапии первой линии СД2, ориентируя клиницистов в выборе оптимального метода коррекции углеводного обмена [2].

В 2019 г. Шестакова М.В. с соавт. представили результаты многоцентрового исследования, посвященного оценке эффективности алоглиптина у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики, проведенного в РФ с 2016 по 2018 г., в которое включались пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Алоглиптин назначался в дозах 12,5 мг или 25 мг один раз в сутки. В исследовании приняли участие 64,8% женщин и 35,2% мужчин, 74,5% пациентов было моложе 65 лет. Средний исходный

индекс массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², средняя продолжительность СД2 – $4,4 \pm 5,1$ года. У 71,4% пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 18,4% – ИБС, у 15,2% – сердечная недостаточность. Через 6 месяцев у 52% исследуемых был достигнут целевой уровень HbA1c < 7,0%, у 89,1% снижение уровня составило $\geq 0,3\%$. Эффективность лечения не зависела от возраста, пола, сердечно-сосудистого риска, длительности СД2. Снижение уровня гликемии натошак в большей степени наблюдалось у пациентов с более высокими исходными показателями HbA1c. Снижение массы тела составило 2,6 кг через 6 месяцев терапии, ИМТ снизился на $0,9$ кг/м² по сравнению с исходным уровнем, однако динамика данных показателей отмечалась в большей степени в группе пациентов, которые либо не получали лечения до включения в исследование, либо принимали метформин. Снижение уровня общего холестерина было выражено в большей степени в подгруппах пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет. За время исследования также наблюдалось значимое снижение уровней триглицеридов и ХС-ЛПНП, различий в динамике ХС-ЛПВП не отмечалось. Все нежелательные явления были расценены как легкие или умеренные, при этом не фиксировалось случаев панкреатита, а также ухудшения течения сердечной недостаточности [3].

В 2015 г. Marino A.B. et al. провели метаанализ и представили суммированные данные клинических исследований, которые позволили одобрить алоглиптин Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и дать представление о его месте в терапии СД2. Как ингибитор ДПП4, алоглиптин повышает постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1, что приводит к секреции инсулина и нормализации гомеостаза глюкозы. В качестве монотерапии алоглиптин обладает способностью снижать HbA1c на 0,4–1,0%; комбинированная терапия продемонстрировала аналогичное снижение с некоторой вариабельностью в зависимости от агента, в комбинации с которым он использовался. Как показали проведенные исследования, среднее снижение уровня HbA1c, наблюдаемое при лечении алоглиптином, зависит от его исходного уровня. Считается, что лечение алоглиптином дает нейтральный эффект в отношении массы тела пациента и относительно хорошо переносится, обладая при этом небольшим количеством побочных эффектов. Кроме того, доказано, что алоглиптин сопоставим по эффективности и переносимости у пожилых людей по сравнению с молодыми. Таким образом, алоглиптин в качестве монотерапии или в комбинации с другими противодиабетическими средствами продемонстрировал эффективное снижение уровня HbA1c, оставаясь при этом безопасным препаратом с хорошей переносимостью [4].

В 2019 г. Takeshita Y. et al. исследовали влияние метформина и алоглиптина на композиционный состав тела в 12-недельном рандомизированном исследовании у азиатских пациентов с СД2. В общей сложности 84 участника с плохо контролируемым СД2 были случайным образом распределены на получающих алоглиптин (25 мг один раз в день) или метформин (1000 мг два раза в день) в течение 12 недель. В качестве первичной конечной точки оцени-

вался состав тела; вторичные конечные точки включали факторы, связанные со снижением веса. По сравнению с исходными значениями алоглиптин обеспечил незначительный рост массы тела ($66,5 \pm 19,2$ до $67,6 \pm 19,3$ кг), индекса массы тела (ИМТ; $25,4 \pm 6,1$ до $25,8 \pm 6,3$ кг/м²) и жировой массы ($20,3 \pm 12,8$ до $21,8 \pm 14,5$ кг), тогда как метформин оказывал противоположное действие. Алоглиптин уступал метформину в эффекте снижении массы тела ($0,84 \pm 1,57$ против $-0,35 \pm 1,53$ кг, $p = 0,002$), ИМТ (от $0,34 \pm 0,69$ до $-0,15 \pm 0,56$ кг/м², $p = 0,002$) и жировой массы ($1,49 \pm 5,06$ против $-0,04 \pm 1,81$ кг, $p = 0,042$). ИМТ в начале исследования имел отрицательную корреляцию в группе метформина и положительную в группе алоглиптина. Таким образом, метформин и алоглиптин оказывают противоположное влияние на массу тела у больных СД2 с ее избытком [5].

Оценку эффектов ингибиторов ДПП4 анаглиптина и алоглиптина на липидный профиль у амбулаторных больных СД2 в 2018 г. провели Kurozumi A. et al. Участниками исследования были 87 пациентов, которые получали иДПП4 в течение ≥ 8 недель, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) исходно превышал 120 мг/дл. Участники получали либо 200 мг/сут анаглиптина, либо 25 мг/сут алоглиптина в течение 24-недельного периода. Уровень ХС-ЛПНП достоверно снизился в обеих группах; значимого различия в процентном изменении уровня ХС-ЛПНП через 24 недели выявлено не было. Авторы полагают, что такое улучшение было опосредовано, по крайней мере частично, подавлением синтеза аполипопротеина В-100 [6].

Влияние иДПП4 на артериальное давление (АД) у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией является спорным, это же касается их воздействия на артериальную ригидность. Также в 2019 г. Kishimoto S. et al. оценили влияние алоглиптина на АД и артериальную ригидность у пациентов с артериальной гипертензией и СД2, измеряя у них АД, скорость пульсовой волны и лодыжечно-плечевой индекс после 3, 6 и 12 месяцев лечения алоглиптином. Через 3, 6 и 12 месяцев лечение алоглиптином снизило уровень HbA1c с $7,0 \pm 0,97\%$ до $6,4 \pm 0,61\%$, $6,3 \pm 0,58\%$ и $6,3 \pm 0,75\%$ ($p < 0,01$ соответственно), средний уровень гликемии с $8,6 \pm 4,39$ ммоль/л до $7,05 \pm 2,16$, $7,05 \pm 2,28$ и $6,44 \pm 1,50$ ммоль/л ($p < 0,01$ соответственно), систолическое АД со 137 ± 18 мм рт. ст. до 127 ± 13 , 125 ± 15 и 120 ± 17 мм рт. ст., $p < 0,01$ соответственно), диастолическое АД с 79 ± 13 мм рт. ст. до 74 ± 8 , 74 ± 10 и 70 ± 8 мм рт. ст. ($p < 0,01$ соответственно) и лодыжечно-плечевой индекс с $1,947 \pm 349$ до $1,774 \pm 259$, 1856 ± 361 и 1756 ± 286 см/с ($p < 0,01$ соответственно). Базовое значение лодыжечно-плечевого индекса, равное 1643 см/с, было оптимальным пороговым значением для пациентов, у которых снижалось АД после терапии алоглиптином (чувствительность 83,3%, специфичность 75,0%). Лечение алоглиптином ассоциировалось не только с улучшением метаболизма глюкозы, но также снижением АД и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и СД2 [7].

С увеличением возраста населения пациенты с СД2 часто нуждаются в гемодиализе вследствие прогрессирую-

щей диабетической нефропатии, и, таким образом, существует потребность в разработке методов лечения, учитывающих изменения функции почек, в первую очередь у пожилых людей. Исследование эффективности алоглиптина у пожилых пациентов было проведено в 2019 г. Takeda H. et al., их лабораторные данные анализировались с интервалом в 3 месяца в течение года. Субъекты были разделены на три группы по возрасту: < 65 лет ($n = 110$), $65-74$ года ($n = 87$) и ≥ 75 лет ($n = 93$). Уровни HbA1c значительно снизились по сравнению с исходными во всех группах после 3-го месяца лечения алоглиптином: снижение на 12-м месяце составило $-0,74 \pm 1,45\%$ для возрастной группы < 65 лет, $-0,47 \pm 1,02\%$ для возрастной группы $65-74$ лет и $-0,42 \pm 1,11\%$ для возрастной группы ≥ 75 лет. Изменение клубочковой фильтрации (СКФ) за 12 месяцев исследования составило $-6,5 \pm 12,0$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы < 65 лет, $-2,0 \pm 8,4$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы $65-74$ лет и $-1,5 \pm 10,0$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы ≥ 75 лет; снижение в возрастной группе < 65 лет было более значимым, тогда как уменьшения СКФ в возрастных группах ≥ 65 не регистрировалось. Следовательно, алоглиптин не только эффективно снижает уровень HbA1c у пожилых людей, но и может использоваться без опасений за функцию почек [8].

Открытое исследование в параллельных группах, проведенное Nishimura R. et al. в 2019 г., ставило целью изучить влияние алоглиптина на вариабельность гликемии у пациентов с СД2. 14 пациентов с уровнем HbA1c от 6,5 до 8,5% получали алоглиптин в дозе 25 мг однократно в течение 29 дней. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы проводился до начала лечения (исходный уровень) и с 21-го по 29-й день включительно. Первичной конечной точкой было изменение стандартного отклонения 24-часовых значений гликемии, измеряемых ежедневно в течение 7 дней. Вторичные и дополнительные конечные точки включали изменения гликемических параметров и скорость ингибирования ДПП4 соответственно. Среднее изменение гликемии для алоглиптина по сравнению с исходным уровнем в течение 24 часов (95% ДИ) на 28-й день составило 11,63 мг/дл (95% ДИ 4,59–18,67). В обеих группах лечения показатели компенсации углеводного обмена улучшились, скорость ингибирования ДПП4 сохранялась. Три пациента сообщили о нежелательных явлениях (НЯ); ни в одной из групп не было выявлено тяжелых НЯ. Таким образом, лечение алоглиптином улучшало гликемический контроль и снижало вариабельность гликемии без индукции гипогликемии [9].

Соотношение гликированный альбумин/HbA1c (ГА/HbA1c) используется в качестве индикатора гликемического контроля, который отражает постпрандиальные уровни гликемии или ее вариабельность. Masumoto N. с соавт. (2017) исследовали влияние алоглиптина на соотношение ГА/HbA1c у 38 пациентов с СД2 с хорошим гликемическим контролем, всем был назначен алоглиптин (доза – 12,5 или 25 мг/день) в течение 24 недель. Уровни HbA1c и ГА достоверно снизились через 24 недели ($p < 0,0001$), тогда как соотношение ГА/HbA1c не изменилось ($p = 0,129$). Корреляции между изменением отношения ГА/HbA1c

(отношение $\Delta\text{ГА}/\text{HbA1c}$) и уровнем HbA1c или ГА до назначения алоглиптина не наблюдалось; однако была обнаружена отрицательная корреляция между отношением $\Delta\text{ГА}/\text{HbA1c}$ и $\text{ГА}/\text{HbA1c}$ до начала лечения ($R = -0,322$, $p = 0,049$). При лечении алоглиптином достоверно снизилось соотношение $\text{ГА}/\text{HbA1c}$ в группе с высокой постпрандиальной гликемией после 24 недель терапии, следовательно, алоглиптин может быть рекомендован для таких пациентов [10].

Целью исследования, проведенного Takebayashi K. et al. было изучение долгосрочных эффектов (3 года и более) алоглиптина на контроль гликемии у пациентов с СД2. Ретроспективно оценивалось влияние алоглиптина на гликемический контроль у больных с СД2, которые участвовали в предыдущем 3-месячном исследовании и продолжали принимать алоглиптин в течение по крайней мере еще 36 месяцев. Средняя продолжительность курса лечения составила $42,8 \pm 2,2$ мес. У всех 39 пациентов было отмечено значительное снижение уровней HbA1c от исходного, которое в последнее посещение снизилось с $7,8 \pm 0,6\%$ до $7,2 \pm 1,0\%$ ($p = 0,0001$). У всех пациентов отмечалось снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,0406$) ($n = 37$), в том числе в подгруппе больных, не принимавших статины, фибраты или пиоглитазон, а также у тех, кто принимал один или несколько из этих препаратов, но дозы не менялись в течение периода наблюдения ($p = 0,0250$) ($n = 27$). Данное исследование показало, что алоглиптин способен поддерживать гликемический контроль, а также снижать уровень ХС-ЛПНП при длительном применении [11].

William B. White et al. представили результаты исследования EXAMINE, в котором оценивались сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2, получавших алоглиптин и недавно перенесших острый коронарный синдром. Пациентов с СД2 и острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, нуждающихся в госпитализации в течение предыдущих 15–90 дней, случайным образом распределяли на получающих алоглиптин или плацебо в дополнение к существующей антигипергликемической и сердечно-сосудистой терапии. Было выполнено двойное слепое исследование соотношения рисков для первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. В общей сложности 5380 пациентов прошли рандомизацию и наблюдались в течение 40 месяцев (в среднем – 18). Первичное событие конечной точки произошло у 305 пациентов, которым назначали алоглиптин (11,3%), и у 316 пациентов, получавших плацебо (11,8%) (ОР 0,96; верхняя граница ДИ 1,16; $p < 0,001$). Уровни HbA1c достоверно снизились при применении алоглиптина по сравнению с плацебо (среднее различие $-0,36$ процентных пункта; $p < 0,001$). Количество эпизодов гипогликемии, рака, панкреатита и начала диализа были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, среди пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром и получавших алоглиптин, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не возросла [12]. В исследовании EXAMINE также оценивалась антигипергликемическая

эффективность и безопасность добавления алоглиптина к метформину и сульфонилмочевине при лечении СД2. В подгруппе принимавшей метформин и сульфонилмочевину в начале исследования оценивалось изменение уровня HbA1c , неблагоприятные события, сердечно-сосудистые исходы, лабораторные данные и параметры безопасности. 1398 пациентов получали базовую двойную терапию (только метформин и сульфонилмочевину); они были рандомизированы на получавших алоглиптин ($n = 693$) или плацебо ($n = 705$). 550 пациентов, получавших алоглиптин, и 505 пациентов, получавших плацебо, завершили исследование ($p = 0,008$). Изменения HbA1c от исходного уровня до последнего посещения составили $-0,4\%$ для алоглиптина и $+0,1\%$ для плацебо ($p < 0,001$) у всех пациентов с базовой двойной терапией и $-0,4\%$ для алоглиптина и $+0,2\%$ для плацебо ($p < 0,001$) у пациентов, не получавших дополнительного лечения. Частота гипогликемии составила 8,8% для алоглиптина и 6,7% для плацебо ($p = 0,16$). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин были ниже у лечившихся алоглиптином по сравнению с получавшими плацебо (ОР 0,49; ДИ 95% 0,28–0,84 и 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96 соответственно). Добавление алоглиптина к двойной терапии метформином и сульфонилмочевинной значительно снижало уровень HbA1c и хорошо переносилось; в данной подгруппе отмечались и более низкие показатели смертности [13].

Появляется все больше доказательств того, что диастолическая дисфункция левого желудочка является тяжелым исходом диабетической кардиомиопатии. В экспериментальном исследовании 2018 г. Zhang X. et al. предположили, что алоглиптин предотвращает диастолическую дисфункцию и сохраняет функциональные возможности и структуру митохондрий миокардиоцитов. 30 кроликов были рандомизированы на три группы: контрольную (CON, $n = 10$), аллоксан-индуцированную диабетическую (DM, $n = 10$) и получающую алоглиптин (12,5 мг/кг/день в течение 12 недель) группу с диабетом (DM-A, $n = 10$). In vivo проводили эхокардиографические и гемодинамические исследования, также оценивали морфологию митохондрий, дыхательную функцию, мембранный потенциал и скорость образования активных форм кислорода (АФК) в структурах левого желудочка. Измерялись сывороточные концентрации глюкагоноподобного пептида-1, маркеров инсулина, воспалительного и окислительного стресса. Экспрессию цитокина $\text{TGF-}\beta 1$, протеина NF- κB и белков, играющих роль в митохондриальном биогенезе, определяли с помощью вестерн-блоттинга. У кроликов с СД отмечались гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия при нормальной фракции выброса левого желудочка, повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке в сочетании со снижением в нем максимальной скорости снижения внутрижелудочкового давления. Алоглиптин уменьшал гипертрофию желудочков, интерстициальный фиброз и диастолическую дисфункцию у диабетических кроликов; эти изменения были ассоциированы со снижением скорости продукции митохондриальных АФК,

предотвращением деполяризации митохондриальной мембраны и снижением набухания митохондрий. Алоглиптин, таким образом, предотвращал диастолическую дисфункцию путем ингибирования ремоделирования желудочков, что объясняется улучшением митохондриальной функции и усилением биогенеза митохондрий [14].

Алоглиптин обладает целым рядом уникальных свойств. Предполагается, что его способность увеличивать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) может быть частично опосредована хемокином SDF-1 α (стромально-клеточный фактор – стержневой медиатор мобилизации стволовых клеток из костного мозга). ЭКП играют важную роль в репарации эндотелия и неоваскуляризации. Функция эндотелия сосудов нарушается по мере старения организма и при таких патологических состояниях, как АГ, гиперлипидемия, ИБС, СД, хроническое воспаление. Одной из важнейших причин этого может быть дисфункция системы ЭКП, которая развивается с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Дисфункция эндотелия является одним из самых ранних этапов развития атеросклероза, в последующем – сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В работе Negro R. et al. была предпринята попытка исследовать способность алоглиптина увеличивать концентрации ЭПК и фактора SDF-1 α у пациентов с удовлетворительным и плохим контролем диабета. Две группы пациентов с СД2, принимавших метформин, были разделены в зависимости от уровня HbA1c: группа А – с уровнем HbA1c $\leq 6,5\%$ (28 пациентов) и группа В – с уровнем HbA1c от 7,5% до 8,5% (31 пациент). Обе группы получали алоглиптин по 25 мг/сут в течение 4 месяцев. После 4-месячного лечения алоглиптином в обеих группах наблюдалось снижение уровня HbA1c и увеличение ЭКП и активного SDF-1 α . Алоглиптин продемонстрировал значительные преимущества в увеличении количества ЭКП и активного фактора SDF-1 α при любом контроле СД. Исследование показало, что алоглиптин способен увеличивать концентрации ЭПК, опосредованного фактором SDF-1 α [15]. В 2019 г. Negro R. et al. также оценивали влияние алоглиптина и гликлазида на ЭКП при СД2. 80 пациентов с СД2 и уровнем HbA1c от 7,5 до 8,5% были рандомизированы на получающих алоглиптин (25 мг/сут) либо гликлазид (30 мг/сут при уровне HbA1c 7,5–8,0% и 60 мг/сут при уровне HbA1c 8,0–8,5%) в сочетании с метформином в течение 4 месяцев. Через 4 месяца лечения алоглиптин и гликлазид приводили к аналогичному значимому снижению HbA1c (%) ($8,0 \pm 0,3$ против $7,1 \pm 0,2$ и $8,0 \pm 0,3$ против $7,0 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,05$) и сопоставимому значительному повышению концентрации ЭКП. Поскольку алоглиптин и гликлазид обладают разными механизмами действия, наблюдаемое увеличение ЭКП, по-видимому, связано с их сахароснижающим эффектом [16].

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) регулирует сосудистую функцию паракринными механизмами, но ее влияние полностью ингибируется при ожирении. Целью исследования Zhu B. et al. было изучение механизмов

влияния алоглиптина на функцию эндотелия при стимуляции им процессов аутофагии в ПВЖТ у мышей с ожирением, которые содержались на диете с высоким содержанием жира, и были рандомизированы на получающих или не получающих алоглиптин. Наличие ПВЖТ значительно ухудшало эндотелий-зависимую вазодилатацию у мышей с ожирением, но лечение алоглиптином исправляло этот дефект. Процессы аутофагии в ПВЖТ замедлялись у мышей с ожирением, а алоглиптин активировал их; активация аутофагии в ПВЖТ улучшала эндотелий-зависимую вазодилатацию, в то же время блокируя ее при нарушенной функции. Полученные результаты показали, что стимулирование аутофагии в ПВЖТ улучшило функцию эндотелия в ответ на лечение алоглиптином [17].

Фиброз печени встречается при большинстве видов ее хронических заболеваний. Алоглиптин продемонстрировал в том числе и потенциал гепатопротекции. Так, Zhang H. et al. исследовали антифиброзный эффект алоглиптина *in vitro*, и было продемонстрировано, что препарат подавляет активацию звездчатых LX-2-клеток и трансформирующего фактора роста β (TGF- β). *In vivo* лечение алоглиптином уменьшало явления стеатоза и задерживало прогрессирование фиброза печени. Кроме того, алоглиптин значительно уменьшал проявления индуцированного фиброза печени, что определяет потенциальную возможность его применения для лечения данной патологии [18].

Изучить предпочтения пациентов в приеме ингибиторов ДПП4 трелаглиптина раз в неделю и алоглиптина один раз в день, назначаемых в течение 8 недель, было целью рандомизированного открытого двустороннего перекрестного исследования TRINITY, в котором пациенты получали трелаглиптин, затем алоглиптин (группа ТА) или алоглиптин, а затем вновь трелаглиптин (группа АТ); каждый препарат получали в течение 8 недель. Предпочтение в лечении оценивалось с использованием стандартизированной анкеты в общей популяции и по базовым характеристикам. Результаты включали также удовлетворенность пациентов лечением (оцениваемое с помощью опросника удовлетворенности лечением диабета DTSQ), уровни HbA1c после 8 недель лечения каждым препаратом и их безопасность. 60 пациентов из двух клинических центров были рандомизированы в соотношении 1:1 на группы ТА и АТ (каждая $n = 30$); исходные характеристики не различались. После 16 недель лечения 51,7% пациентов предпочли лечение алоглиптином по сравнению с 30,0%, выбравшими трелаглиптин ($p = 0,014$). Параметры опросника DTSQ и уровни HbA1c оказались сопоставимыми после 8 недель терапии, но пациенты отдали большее предпочтение алоглиптину [19].

Алоглиптин является высокоселективным, сильнодействующим пероральным ингибитором ДПП4, обладающим различной сахароснижающей эффективностью и безопасностью в этнических группах пациентов с СД2. Cai Y. et al. провели поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Кокрановской библиотеки для статей, опубликованных в 2017 г. и ранее на английском языке, выявляя рандомизированные контролируемые исследования (РКИ),

которые сравнивали алоглиптин с плацебо в качестве моно- или комбинированной терапии. Подгруппы разделяли по этническому признаку и сравнили результаты применения алоглиптина у пациентов из Азии и других частей света. Всего было проанализировано 15 РКИ, в которых приняли участие 4456 пациентов с СД2. Алоглиптин снижал уровни HbA1c в большей степени в исследованиях, выполненных у азиатских пациентов [0,75% (95% ДИ 0,65–0,84)], по сравнению с пациентами других этнических групп [0,61% (95% ДИ 0,54–0,68)] ($p = 0,02$). Достижение целевого уровня HbA1c у пациентов азиатского происхождения регистрировалось чаще [2,88 (95% ДИ 2,15–3,87)] и [1,93 (95% ДИ 1,55–2,41)] ($p = 0,03$). То же соответствие наблюдалось в отношении эффективности снижения постпрандиальной гликемии [2,42 ммоль/л (95% ДИ 1,85–2,99)] и [0,60 ммоль/л (95% ДИ 0,40–1,60)] ($p = 0,002$), в то время как уровень гликемии натощак и изменение массы тела были сопоставимы между двумя подгруппами, равно как и частота нежелательных явлений, таких как гипогликемия, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и диарея [20].

В настоящее время лечение первой линии пациентов с диабетом подтипов MODY1 и MODY3 осуществляется препаратами сульфонилмочевины или инсулином. Тем не менее в нескольких сообщениях была высказана мысль о возможности использования иДПП4 для лечения пациентов с этими подтипами MODY-диабета. В 2017 г. Tonouchi R. et al. сообщили о пациентке с диабетом подтипа MODY1, которую успешно лечили алоглиптином. 13-летняя девочка с диабетом первоначально получала лечение инсулином в течение 5 месяцев, но после установления диагноза MODY1, подтвержденного генетическим анализом, оно было изменено с инсулина на алоглиптин, монотерапия которым привела к хорошей компенсации углеводного обмена. После перехода на алоглиптин пациентка поддерживала оптимальный гликемический контроль, уровни HbA1c составили 6,3–7,0%, функция β -клеток сохранялась. Побочных явлений, связанных с применением алоглиптина, не наблюдалось. Данный опыт позволяет предположить, что алоглиптин может быть потенциальным средством лечения пациентов с диабетом подтипа MODY1 на ранней стадии заболевания, когда остаточная секреция инсулина сохранена [21].

Немаловажную роль в условиях современного общества играет стоимость назначаемого лечения. Хотя существуют некоторые различия между отдельными иДПП4, Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) рекомендовал «лицам, назначающим препараты, выбирать индивидуальный иДПП4 с наименьшей стоимостью там, где остальные факторы равны». Strain W.D. et al. провели исследование пациентов с СД2, получающих терапию иДПП4 в дополнение, по крайней мере, к еще одному сахароснижающему препарату. Для пациентов, которые были переведены с других иДПП4 на алоглиптин, была проведена оценка как абсолютных уровней HbA1c, так и их изменений. Критериям включения соответствовало 865 пациентов. Не выявлялось статистически значимой разницы между средним уровнем HbA1c до и после перевода на алоглиптин [8,44% (стан-

дартное отклонение 1,52%) против 8,42% (1,62%), $p = 0,6$]. Большинство исследуемых (80,76%) остались на лечении алоглиптином через 6 месяцев, и только 4,54% потребовалась дополнительная терапия СД. Перевод на алоглиптин привел в среднем к экономии 7,24 фунта стерлингов на пациента в месяц [22].

Патогенетическая комплементарность сочетанного применения алоглиптина и метформина явилась предпосылкой для создания их фиксированной комбинации, способной в том числе повысить приверженность пациентов к терапии. Проведенные фармакокинетические исследования подтвердили биозэквивалентность сочетанного применения отдельных лекарственных форм метформина и алоглиптина и их фиксированной комбинации, а сахароснижающая эффективность совместного применения метформина и алоглиптина была подтверждена на практике. Безопасность и переносимость комбинированной терапии была сопоставима с другими режимами [23].

Потенциальные изменения суточных гликемических профилей и удовлетворенности лечением были изучены Takahara M. et al. в 2019 г. у 20 пациентов после перехода с разового приема 25 мг алоглиптина и двукратного приема 250 мг метформина на фиксированную дозу 25 мг алоглиптина и 500 мг метформина однократно в сутки у пациентов с СД2. До и через месяц после смены терапии участников исследования просили провести самоконтроль уровня гликемии в течение 7 дней, а также мониторинг уровня глюкозы в течение 14 дней и ответить на вопросы для оценки удовлетворенности лечением. Флэш-мониторинг глюкозы продемонстрировал некоторое изменение суточных профилей гликемии ($p < 0,001$), однако средние 24-часовые уровни гликемии возросли в среднем всего на 5 мг/дл ($p < 0,001$), а удовлетворенность лечением значительно улучшилась после перевода на фиксированную комбинацию ($p < 0,001$) [24].

Эффективность и безопасность 26-недельного курса фиксированной комбинации *алоглиптин + метформин* дважды в день у пациентов с СД2 оценивали в 2017 г. Ji L. et al. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с уровнем HbA1c от 7,5 до 10,0% при условии соблюдения диеты за период более 2 месяцев и выполнении физической нагрузки, а также 4-недельного периода лечения плацебо. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для получающих плацебо, алоглиптин 12,5 мг 2 раза в день, метформин 500 мг 2 раза в день или алоглиптин 12,5 мг плюс метформин 500 мг в виде фиксированной комбинации дважды в сутки. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c от исходного уровня (26-я неделя исследования). Всего было рандомизировано 647 пациентов. Среднее изменение уровня HbA1c от исходного до 26-й недели составило -0,19% с плацебо, -0,86% с алоглиптином, -1,04% с метформином и -1,53% с алоглиптином + метформин в фиксированной комбинации. Фиксированная комбинация *алоглиптин + метформин* была значительно более эффективна ($p < 0,0001$) в отношении снижения HbA1c, чем алоглиптин или метформин в виде монотерапии. Профиль безопасности фиксированной

комбинации алоглиптин + метформин был сходен с таковым для отдельных составляющих компонентов. Исследование продемонстрировало, что лечение фиксированной комбинацией алоглиптин + метформин приводило к лучшему гликемическому контролю, чем любая монотерапия, и хорошо переносилось [25].

В настоящее время пока недостаточно данных, оценивающих использование алоглиптина в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной. Kay S. et al. провели сетевой метаанализ (NMA) для сравнения относительной эффективности и безопасности применения алоглиптина в дозе 25 мг один раз в день с другими иДПП4 в качестве части схемы тройной терапии у пациентов, не достигших компенсации углеводного обмена метформином и двойной терапией (вкуче с препаратами сульфонилмочевинной). Был проведен систематический анализ литературы для выявления опубликованных РКИ, в которых сравнивали алоглиптин с другими иДПП4 в рекомендуемых суточных дозах. Комплексная оценка, включающая кумулятивный байесовский метаанализ, сравнивала алоглиптин с каждым иДПП4 в отдельности и в группе. Обзор выявил 2186 статей, из которых 94 полнотекстовых работ были рассмотрены на предмет соответствия. Восемь РКИ содержали необходимые данные для включения в метаанализ; все они продемонстрировали сходные результаты и показали, что алоглиптин в дозе 25 мг эффективен (по результатам изменения HbA1c от исходного уровня) и безопасен (исходя из частоты возникновения гипогликемии и побочных эффектов, приводящих к прекращению исследования), в том числе в тройной терапии. Проведенный метаанализ показал, что алоглиптин в дозе 25 мг в день обладает высокой эффектив-

ностью и безопасностью в лечении СД2 у взрослых, у которых не удастся достичь компенсации углеводного обмена метформином и сульфонилмочевинной [26].

Обсервационные исследования и метаанализы рандомизированных исследований иДПП4 показали противоречивые результаты в отношении риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы при использовании этого класса препаратов. Целью метаанализа, проведенного Dicembrin I. et al. в 2019 г., явилась оценка влияния лечения иДПП4 на частоту возникновения панкреатита и рака поджелудочной железы. Авторами был проведен поиск в базах данных Medline, Embase и Кокрановской библиотеки. В анализ вошло 165 исследований, в которых подтвердилось, что лечение иДПП-4, и в частности алоглиптином, не ассоциируется с повышенным риском развития панкреатита (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,86–1,47) или рака поджелудочной железы (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,60–1,24) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты российских и международных клинических и экспериментальных исследований, а также данные реальной клинической практики продемонстрировали эффективность алоглиптина у пациентов различных возрастных и этнических групп, в том числе с сердечно-сосудистой патологией и компонентами метаболического синдрома как в монотерапии, так и при использовании фиксированной комбинации с метформином, и подтвердили безопасность его применения.



Поступила / Received 15.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 11.03.2020

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(15). doi: 10.14341/DM2017158.
- Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-Risk Assessment of Alogliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Saf*. 2019;42:1311–1327. doi: 10.1007/s40264-019-00857-8.
- Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в РФ. *РМЖ*. 2019;8(1):3–10. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/entire-issledovanie-realnoy-klinicheskoy-praktiki-primeneniya-alogliptina-v-terapii-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-tipa-v-rf/>.
- Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract*. 2015;28(1):99–106. doi: 10.1177/0897190014522063.
- Takeshita Y., Kita Y., Kato K.I., Kanamori T., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):723–730. doi: 10.1111/jdi.12920.
- Kurozumi A., Okada Y., Arai T., Kobayashi T., Masuda D., Yamashita S., Tanaka Y. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):360–365. doi: 10.1111/jdi.12739.
- Kishimoto S., Kinoshita Y., Matsumoto T., Maruhashi T., Kajikawa M., Matsui S. et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens*. 2019;32(7):695–702. doi: 10.1093/ajh/hpz065.
- Takeda H., Sasai N., Ito S., Obana M., Takuma T., Takai M. et al. Efficacy and Safety of Alogliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res*. 2019;11(9):651–663. doi: 10.14740/jocmr3953.
- Nishimura R., Osonoi T., Bed Y., Miyata K., Shimasaki Y., Shio H. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(11):3096–3109. doi: 10.1007/s12325-019-01097-z.
- Masumoto N., Otsuki H., Iwakawa S., Inada S., Goya K. et al. Effects of alogliptin on the ratio of glycated albumin to HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2016;8(2):212–217. doi: 10.1007/s13340-016-0298-3.
- Takebayashi K., Suzuki T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., Tsuchiya T., Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):802–808. doi: 10.14740/jocmr3118w.
- White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
- White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., Howitt H., Khunti K., Bergenstal R.M.; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med*. 2018;131(7):813–819.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
- Zhang X., Zhang Z., Yang Y., Suo Y., Liu R., Qiu J. et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):160. doi: 10.1186/s12933-018-0803-z.
- Negro R., Greco E.L., Greco G. Active Stromal Cell-Derived Factor 1α and Endothelial Progenitor Cells are Equally Increased by Alogliptin in Good and Poor Diabetes Control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017;10:1179551417743980. doi: 10.1177/1179551417743980.
- Negro R., Greco E.L., Greco G. Alogliptin and Glucoside Similarly Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(4):215–219. doi: 10.1055/s-0043-122383.
- Zhu B., Li Y., Mei W., He M., Ding Y., Meng B., Zhao H., Xiang G. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol*. 2019;115:55–63. doi: 10.1016/j.vph.2018.11.003.
- Zhang H., Sun D., Wang G., Cui S., Field R.A., Li J., Zang Y. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;511(2):387–393. doi: 10.1016/j.bbr.2019.02.065.

19. Meguro S, Matsui S, Itoh H. Treatment preference for weekly versus daily DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: outcomes from the TRINITY trial. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2071–2078. doi: 10.1080/03007995.2019.1651130.
20. Cai Y, Zeng T, Wen Z, Chen L. Ethnic Differences in Efficacy and Safety of Alogliptin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):177–191. doi: 10.1007/s13300-017-0352-6.
21. Tonouchi R, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J, Urakami T. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
22. Strain W.D., McEwan P., Howitt H., Meadowcroft S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1499–1507. doi: 10.1007/s13300-019-0662-y.
23. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. *Медицинский совет.* 2018;(21):138–145. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.
24. Takahara M, Shiraiwa T, Katakami N, Maeno Y, Yamamoto K. et al. Different daily glycemic profiles after switching from once-daily alogliptin plus twice-daily metformin to their once-daily fixed-dose combination in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2019;66(1):11–17. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0313.
25. Ji L., Li L., Kuang J., Yang T., Kim D.J., Kadir A.A., Huang C.N., Lee D. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):754–758. doi: 10.1111/dom.12875.
26. Kay S., Strickson A., Puelles J., Selby R., Benson E., Tolley K. Comparative Effectiveness of Adding Alogliptin to Metformin Plus Sulfonylurea with Other DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(2):251–273. doi: 10.1007/s13300-017-0245-8.
27. Dicembrini I., Montereggi C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and Pancreatic Cancer in Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: An Extensive and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107981. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107981.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2017;20(1S). (In Russ.) doi: 10.14341/DM20171S8.
2. Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-Risk Assessment of Alogliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Saf.* 2019;42:1311–1327. doi: 10.1007/s40264-019-00857-8.
3. Shestakova M.V., Kachko V.A. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *RMZH = RMI.* 2019;8(1):3–10. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/entire-issledovanie-realnoy-klinicheskoy-praktiki-primeneniya-alogliptina-v-terapii-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-tipa-v-rf/>.
4. Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015;28(1):99–106. doi: 10.1177/0897190014522063.
5. Takeshita Y., Kita Y., Kato K.I., Kanamori T., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest.* 2019;10(3):723–730. doi: 10.1111/jdi.12920.
6. Kurozumi A., Okada Y., Arai T., Kobayashi T., Masuda D., Yamashita S., Tanaka Y. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Invest.* 2018;9(2):360–365. doi: 10.1111/jdi.12739.
7. Kishimoto S., Kinoshita Y., Matsumoto T., Maruhashi T., Kajikawa M., Matsui S. et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens.* 2019;32(7):695–702. doi: 10.1093/ajh/hpz065.
8. Takeda H., Sasai N., Ito S., Obana M., Takuma T., Takai M. et al. Efficacy and Safety of Alogliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2019;11(9):651–663. doi: 10.14740/jocmr3953.
9. Nishimura R., Osonoi T., Bed Y., Miyata K., Shimasaki Y., Shio H. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(11):3096–3109. doi: 10.1007/s12325-019-01097-z.
10. Masumoto N., Otsuki H., Iwakawa S., Inada S., Goya K. et al. Effects of alogliptin on the ratio of glycated albumin to HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2016;8(2):212–217. doi: 10.1007/s13340-016-0298-3.
11. Takebayashi K., Suzuki T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., Tsuchiya T., Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res.* 2017;9(9):802–808. doi: 10.14740/jocmr3118w.
12. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
13. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., Howitt H., Khunti K., Bergenstal R.M.; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med.* 2018;131(7):813–819.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
14. Zhang X., Zhang Z., Yang Y., Suo Y., Liu R., Qiu J. et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):160. doi: 10.1186/s12933-018-0803-z.
15. Negro R., Greco E.L., Greco G. Active Stromal Cell-Derived Factor 1α and Endothelial Progenitor Cells are Equally Increased by Alogliptin in Good and Poor Diabetes Control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2017;10:1179551417743980. doi: 10.1177/1179551417743980.
16. Negro R., Greco E.L., Greco G. Alogliptin and Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonists Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(4):215–219. doi: 10.1055/s-0043-122383.
17. Zhu B., Li Y., Mei W., He M., Ding Y., Meng B., Zhao H., Xiang G. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:55–63. doi: 10.1016/j.vph.2018.11.003.
18. Zhang H., Sun D., Wang G., Cui S., Field R.A., Li J., Zang Y. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(2):387–393. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.065.
19. Meguro S, Matsui S, Itoh H. Treatment preference for weekly versus daily DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: outcomes from the TRINITY trial. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2071–2078. doi: 10.1080/03007995.2019.1651130.
20. Cai Y, Zeng T, Wen Z, Chen L. Ethnic Differences in Efficacy and Safety of Alogliptin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):177–191. doi: 10.1007/s13300-017-0352-6.
21. Tonouchi R, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J, Urakami T. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
22. Strain W.D., McEwan P., Howitt H., Meadowcroft S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1499–1507. doi: 10.1007/s13300-019-0662-y.
23. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on alogliptin. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(21):138–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.
24. Takahara M, Shiraiwa T, Katakami N, Maeno Y, Yamamoto K. et al. Different daily glycemic profiles after switching from once-daily alogliptin plus twice-daily metformin to their once-daily fixed-dose combination in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2019;66(1):11–17. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0313.
25. Ji L., Li L., Kuang J., Yang T., Kim D.J., Kadir A.A., Huang C.N., Lee D. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):754–758. doi: 10.1111/dom.12875.
26. Kay S., Strickson A., Puelles J., Selby R., Benson E., Tolley K. Comparative Effectiveness of Adding Alogliptin to Metformin Plus Sulfonylurea with Other DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(2):251–273. doi: 10.1007/s13300-017-0245-8.
27. Dicembrini I., Montereggi C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and Pancreatic Cancer in Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: An Extensive and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107981. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107981.

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: morgunov.l.y@mail.ru

Information about the author:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Hospital Therapy with Endocrinology, Haematology and Clinical Laboratory Diagnostics Module, Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: morgunov.l.y@mail.ru