

Комбинация пиоглитазона и алоглиптина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: высокая сахароснижающая и кардиометаболическая эффективность

В.В. Салухов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.А. Ковалевская, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fili-elena@yandex.ru

Т.А. Ильинская, <https://orcid.org/0000-0002-7961-4755>, tany120982@mail.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Сахарный диабет – это не только проблема гипергликемии, но и ассоциация с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и фатальными исходами. В настоящее время сахароснижающие препараты рассматриваются не только как эффективные глюко-зоредактирующие средства, но и как кардиобезопасные или даже как кардиопротективные агенты. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов различных групп с сочетанными механизмами фармакологического воздействия на уровень гликемии оказываются эффективней, чем монотерапия. Реинкарнация тиазолидиндионов внесла свою лепту в создание различных вариантов этих комбинаций. Изучение плеiotропных эффектов пиоглитазона в виде влияния на ремоделирование миокарда, а также выявленные антифибротические и антиатеросклеротические свойства открыли новые возможности для применения этого препарата как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими агентами. В свою очередь, антиатеросклеротические свойства алоглиптина доказаны в различных исследованиях. В результате комбинация «пиоглитазон/алоглиптин» показала достоверно большее сахароснижающее действие, чем отдельное применение данных препаратов, наряду с доказанным кардиопротективным эффектом, низким риском гипогликемии, улучшением функции поджелудочной железы и отсутствием увеличения побочных эффектов. Несмотря на фармакологическое различие этих препаратов (в виде разного начала действия), в итоге сочетание «пиоглитазон/алоглиптин» с фармакодинамической точки зрения показывает более высокую эффективность, чем каждый препарат в отдельности, в виде улучшения ремоделирования миокарда, снижения формирования фиброза, замедления развития атеросклероза, снижения активности хронического воспаления. Сочетание двух препаратов в одной таблетке повышает приверженность пациентов к лечению, что позволяет с большей долей вероятности достичь целевые показатели гликемии и предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Ключевые слова: тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4, сердечно-сосудистые исходы, атеросклероз, липиды

Для цитирования: Салухов ВВ, Ковалевская ЕА, Ильинская ТА. Комбинация пиоглитазона и алоглиптина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: высокая сахароснижающая и кардиометаболическая эффективность. *Медицинский совет*. 2024;18(6):24–35. <https://doi.org/10.21518/ms2024-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Collaboration of alogliptin and pioglitazone: a double hit on the target

Vladimir V. Salukhov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fili-elena@yandex.ru

Tatyana A. Ilyinskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7961-4755>, tany120982@mail.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Diabetes mellitus is not only a problem of hyperglycemia, but is also associated with severe cardiovascular disease and fatal outcomes. Currently, glucose-lowering drugs are considered not only as effective glucose-reducing agents, but also as cardiosafe or even cardioprotective agents. Fixed combinations of glucose-lowering drugs of various groups with combined mechanisms of pharmacological effects on glycemic levels are more effective than monotherapy. The reincarnation of thiazolidinediones has contributed to the creation of various variants of these combinations. The study of the pleiotropic effects of pioglitazone in the form of an effect on myocardial remodeling, as well as the identified antifibrotic and antiatherosclerotic properties, has opened up new opportunities for the use of this drug both in monotherapy and in combination with other hypoglycemic agents. In turn, the antiatherosclerotic properties of alogliptin have been proven in various studies. As a result, the combination of “pioglitazone/alogliptin” showed a significantly greater hypoglycemic effect than the individual use of these drugs, along with a proven cardioprotective effect, a low risk of hypoglycemia, improved pancreatic function and no increase in side effects. Despite the pharmacological differences between these drugs (in the form of different onset of action), in the end the combi-

nation of “pioglitazone/alogliptin” from a pharmacodynamic point of view shows higher effectiveness than each drug separately in the form of improved myocardial remodeling, reduced formation of fibrosis, slowed down the development of atherosclerosis, reduced activity of chronic inflammation. The combination of two drugs in one tablet improves patient adherence to treatment, making it more likely to achieve glycemic goals and prevent adverse cardiovascular outcomes.

Keywords: thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, cardiovascular outcomes, atherosclerosis, lipids

For citation: Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Ilyinskaya TA. Collaboration of alogliptin and pioglitazone: a double hit on the target. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):24–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-157>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) на протяжении последних десятилетий прочно удерживает лидерство среди наиболее распространенных кардиометаболических заболеваний [1].

Серьезность сложившегося положения наглядно подтверждают данные Международной федерации диабета, по оценкам которой 537 млн взрослого населения всего мира страдает СД [2].

Однако результаты статистического анализа, по-видимому, недостаточно полно отражают реальную картину заболеваемости, поскольку опираются на зарегистрированные случаи, в то время как каждый второй человек, живущий с диабетом, не знает о своем заболевании. Это позволяет предположить, что реальная численность лиц, страдающих сахарным диабетом в России, превышает 10 млн человек [3, 4].

Учитывая многофакторность патогенеза заболевания, требования, предъявляемые к современным лекарственным средствам, должны включать в себя возможность оказывать долгосрочные позитивные эффекты в отношении сердечно-сосудистых событий. Это предопределили недавние открытия кардиопротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) [5], которые сдвинули парадигму в лечении СД 2-го типа с традиционного управления модифицируемыми факторами риска к более амбициозной модели управления прогнозом [6]. Именно поэтому пиоглитазон – представитель класса тиазолидиндионов (ТЗД) заслуженно дополняет арсенал практикующих специалистов, вернувшись из временного забвения, связанного с накопившейся неопределенностью в отношении безопасности применения данной группы препаратов. Учитывая, что многие позитивные кардио- и церебротропные эффекты пиоглиазона пока недостаточно полно раскрыты, мы проанализировали доступные данные с точки зрения его применения в клинической практике в комбинации с представителем группы иДПП-4 – алоглиптином.

ПИОГЛИТАЗОН И ОСНОВНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ: РЕВИЗИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И МЕТААНАЛИЗОВ

Пиоглитазон, препарат из группы тиазолидиндионов, относится к селективным агонистам рецепторного аппарата PPAR-γ-ядерных рецепторов и является противодиабетическим препаратом, оказывающим прямое влияние на инсулинорезистентность [7, 8].

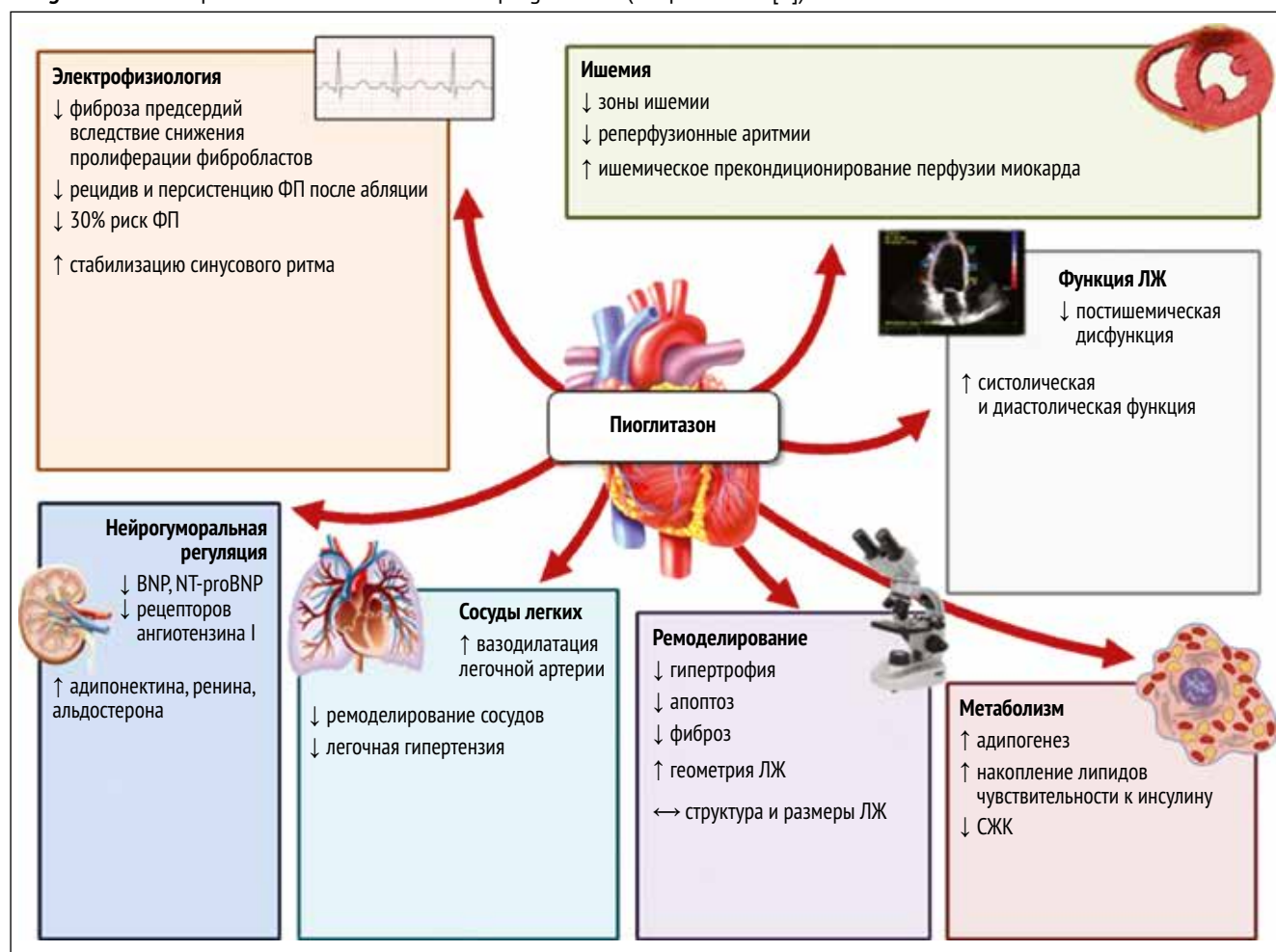
Понимание многогранности эффектов пиоглиазона складывается при взгляде на его основную фармакологическую мишень – ядерный рецептор PPAR-γ, сложный фактор транскрипции, который присутствует почти во всех тканях и координирует тонкие метаболические, воспалительные и пролиферативные связи. Кроме того, были описаны и независимые от PPAR-γ механизмы, дополнительно усиливающие позитивные кардиотропные эффекты пиоглиазона. Ниже мы рассмотрим более подробно наиболее значимые плейотропные эффекты пиоглиазона с акцентом на сердечно-сосудистую систему (рис. 1).

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНа НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА

Одним из позитивных эффектов пиоглиазона можно считать его вклад в сложный процесс ремоделирования миокарда. В экспериментальных работах было показано, что пиоглитазон обладает значимым профилактическим потенциалом в отношении гипертрофии сердечной мышцы преимущественно за счет ингибирования фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [9] и подавления увеличения размера кардиомиоцитов и толщины миокарда. Кроме того, было отмечено благотворное долгосрочное влияние препарата на ремоделирование миокарда в виде снижения его концентрического компонента и объема интерстициального фиброза, уменьшения количества миофибробластов. Клинически это подтверждено исследованием, в ходе которого у пациентов с СД 2-го типа, получавших пиоглитазон в дозе 30 мг, выявлено значимое уменьшение систолического и диастолического объема левого предсердия, а также увеличение времени выброса и пиковой скорости обратного кровотока в легочной вене (PVA) [9, 10].

Еще одним важным эффектом является способность пиоглиазона к ингибированию активности фактора роста соединительной ткани (CTGF) [9, 10] с уменьшением кардиального фиброза за счет снижения инфильтрации миокарда макрофагами. Ряд исследователей отметили на экспериментальной модели диабета уменьшение фиброза и при постишемическом реперфузионном повреждении, благодаря подавлению пиоглиазоном экспрессии цитокина TGF-β, регулирующего пролиферацию в макрофагах при помощи супрессора опухолевого роста PTEN [9, 10]. Открытие вышеописанных эффектов дало старт экспериментальным работам о возможности применения агонистов PPAR-γ в качестве потенциальных терапевтических средств, подавляющих синтез коллагена.

- **Рисунок 1.** Плейотропные кардиометаболические эффекты пиоглитазона (адаптировано из [9])
 ● **Figure 1.** Pleiotropic cardiometabolic effects of pioglitazone (adapted from [9])



ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ

Установлено благотворное влияние пиоглитазона на течение фибрилляции предсердий (ФП). За счет повышения мембранного потенциала электрофизиологического ремоделирования, а также уменьшения ремоделирования калиевых каналов в изолированных миоцитах предсердий [9, 10] отмечено увеличение стабильности синусового ритма и, как результат, выявлено снижение частоты повторных абляций у больных сахарным диабетом с пароксизмальной ФП [9, 10].

Кроме того, пиоглитазон продемонстрировал способность уменьшать фиброз предсердий и нормализовать время внутрипредсердной проводимости за счет вышеописанного подавления экспрессии CTGF как у пациентов с СД, так и без него. Механизмы, реализующие этот эффект, задействуют различные сигнальные пути и, вероятнее всего, не зависят от метаболических эффектов препарата, по-видимому, действуя через PPAR-γ-рецепторы [9, 10]. В результате положительного влияния пиоглитазона на ФП (по данным этих исследований) этот препарат был предложен для первичной и вторичной профилактики мерцательной аритмии у пациентов с СД 2-го типа [9, 10].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ

В кардиомиоцитах, как и в жировой ткани, гены, активируемые PPAR-γ, стимулируют поглощение липидов и адипогенез, поэтому изменения их экспрессии в сердце вызывают нарушения метаболизма жирных кислот, создавая благоприятный фон для внутриклеточного накопления триглицеридов и липотоксичности, что приводит к значительной дисфункции ЛЖ [9].

Однако из-за низкой активности PPAR-γ в миокарде эффекты ТЗД на сердечный метаболизм, как правило, считаются косвенными и вторичными по отношению к их гипополипидемическим свойствам. Вопрос прямой регуляции сердечного метаболизма с помощью PPAR-γ остается дискуссионным. Влияние пиоглитазона на накопление липидов в кардиомиоцитах, несмотря на одновременное снижение концентрации свободных жирных кислот в плазме, свидетельствует о прямом действии агониста PPARγ на клетки сердца и, по-видимому, о синтезе новых липидных компонентов клеточной мембраны (церамидов) [10]. Этот эффект может быть полезен в кардиологической практике для лечения аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. Так, патогенез заболевания ассоциирован

с изменениями в PPAR-γ-зависимых путях энергетического метаболизма кардиомиоцитов, приводящих к дисфункции миозина [11].

АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

Под воздействием ТЗД происходит выработка адипоцитами сигнальных молекул, называемых адипокинами, включающих, в частности, адипонектин, который обладает инсулин-сенситизирующим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Последний эффект под влиянием пиоглиитазона реализуется за счет увеличения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижения триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем действие препарата на ЛПНП имеет свои особенности, поскольку снижение ЛПНП происходит за счет мелких и плотных, более атерогенных частиц. Одновременно с этим происходит увеличение концентрации более крупных частиц ЛПНП, атерогенный эффект которых значительно менее выражен [12].

Антиатерогенный эффект пиоглиитазона реализуется снижением скорости пульсовой волны в аорте (СРПВ) и замедлением прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий как у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена, так и в группе пациентов с сочетанием атеросклероза и СД 2-го типа по данным проведенных ультразвуковых исследований или позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ). Кроме того, пиоглиитазон положительно влиял на ремоделирование атеросклеротических бляшек за счет уменьшения гиперплазии неоинтимы коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа и уменьшал объем неоинтимы после имплантации стента у пациентов с коронарной патологией. В исследовании PERISCOPE пиоглиитазон по сравнению с глимепиридом замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [13], а в РКИ CHICAGO пиоглиитазон снижал скорость увеличения толщины интимы сонных артерий, что является маркерным показателем атеросклероза [10].

Примечательно, что на фоне терапии пиоглиитазоном значительно уменьшился рестеноз в имплантированных коронарных стентах у пациентов с СД2, что было подтверждено масштабным метаанализом [9]. Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено благотворное влияние пиоглиитазона на улучшение эндотелиальной дисфункции независимо от состояния углеводного обмена. Интересно, что этот эффект, по-видимому, не зависит от его сенситизирующего инсулин действия и, возможно, связан с уже доказанной способностью повышать уровень адипонектина. Тем не менее в исследовании DeFronzo RA [8] уменьшение прогрессирования поражения комплекса интима-медиа сонных артерий было связано именно с повышением уровня холестерина ЛПВП через 24 нед. лечения, что позволяет предположить вовлеченность в этот механизм и других факторов.

Механизмы, по-видимому, основаны на противовоспалительных и антиоксидантных эффектах, таких как

уменьшение воспаления каротидной бляшки у пациентов с более высоким исходным воспалением, уменьшением циркулирующих естественных клеток-киллеров, снижением уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1. При лечении пиоглиитазоном были достигнуты более низкие уровни через десять дней после имплантации стентов, что могло оказать антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Эта гипотеза подтверждается корреляцией сниженной СПВ аорты со снижением клинических и биохимических показателей воспаления у пациентов без СД 2-го типа с ревматоидным артритом [8].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПИОГЛИИТАЗОНА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

К одному из интереснейших эффектов пиоглиитазона относится его способность влиять на различные нейрогормональные системы организма. Так, у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом реакция симпатической нервной системы на пероральную углеводную нагрузку увеличивалась при приеме пиоглиитазона, сопровождаясь значимым усилением общего ответа норадреналина, несмотря на отсутствие исходных изменений выброса норадреналина в покое [9, 10]. Пиоглиитазон эффективно увеличивал высвобождение адипонектина с позитивным влиянием на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией, и этот результат сопоставим со схожим действием препаратов группы ингибиторов SGLT-2 [13]. Исследование, в котором приняли участие 94 пациента с СД 2-го типа, перенесших коронарную ангиопластику, продемонстрировало значительное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) при применении пиоглиитазона по сравнению с другими гипогликемическими препаратами. Этот эффект пиоглиитазона также мощно реализуется и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими группами сахароснижающих средств. На клеточном уровне он может подавлять экспрессию рецептора ангиотензина типа 1 (AT1-R) в фибробластах, тем самым уменьшая ангиотензининдуцированный сердечный фиброз и ремоделирование [8]. В результате может происходить небольшое повышение активности ренина, наблюдаемое при применении пиоглиитазона в контрольных группах здоровых людей. Кроме того, активаторы PPAR-γ непосредственно ингибировали индуцированную напряжением и реперфузией экспрессию BNP в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах, что также вносит свой позитивный вклад в ремоделирование сердца [8].

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИИТАЗОНА НА ПРАВЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В стенке легочных сосудов человека рецепторы PPAR-γ в норме экспрессируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, в то время как у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией их

экспрессия снижается. В изолированных легочных артериях здоровых людей пиоглитазон индуцировал зависящее от концентрации и времени расслабление с механизмом, включающим продукцию оксида азота (NO), который лишь частично зависит от эндотелия сосудов и в большей степени зависит от активности PPAR-γ. Препарат также может играть роль в снижении дисфункции правого желудочка посредством ингибирования ядерных белков NF-κB и NFAT в кардиомиоцитах и нормализации факторов эпигенетической и транскрипционной регуляции, в первую очередь связанных с резистентностью к инсулину [14].

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По отношению к массе тела пиоглитазон, по разным данным, демонстрирует ее увеличение на 2,5–3 кг, несмотря на повышение чувствительности к инсулину [15, 16]. Это связано с перераспределением жировой ткани, а именно уменьшением висцерального жира в пользу подкожного. Пиоглитазон увеличивает количество и активность малых адипоцитов, способствуя дифференцировке преадипоцитов в адипоциты в висцеральной и подкожной жировой ткани, стимулируя процессы метаболизма глюкозы. В жировой ткани пиоглитазон индуцирует митохондриальный биогенез, синтез ферментов метаболизма липидов, изменяет внеклеточный матрикс и белки цитоскелета [17].

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Небольшой, но стойкий эффект снижения артериального давления постоянно отмечался при приеме пиоглитазона [18], достигая среднего снижения систолического артериального давления на 3–5 мм рт. ст. после 12 мес. лечения. Помимо его прямого влияния на значения абсолютного артериального давления, защитный эффект, по-видимому, зависит от переоценки сердечно-сосудистых циркадных часов, поскольку PPAR-γ является основным компонентом циркадной регуляции сосудистой системы, которая, как известно, изменяется при метаболических патологических состояниях, таких как ожирение и диабет [19]. Известно, что у больных с диабетом пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм артериального давления с «недиппера» на «диппер», восстанавливая ночное снижение артериального давления параллельно со снижением индекса НОМА [20]. Накоплены данные о снижении артериального давления и повышении чувствительности барорефлекса при приеме пиоглитазона после пероральной углеводной нагрузки у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, и есть первоначальные доказательства того, что этот препарат может играть позитивную роль в восстановлении симпатовагусного баланса при диабетической автономной кардиомиопатии [21]. Одним из вероятных факторов, определяющих антигипертензивный эффект пиоглитазона, является ослабление сократительной способности сосудов посредством NO-независимого механизма, который непосредственно

включает внутриклеточную транспортировку кальция посредством ингибирования потоков Ca²⁺ L-типа в гладкомышечных клетках сосудов независимо и синергически с инсулином [22]. Пиоглитазон может напрямую регулировать Rev-erb-α, фактор транскрипции, влияющий на мозговой и мышечный Arnt-подобный белок (BMAL)-1 [23], ключевой часовой ген, участвующий в сердечно-сосудистой ритмичности, и, возможно, отвечающий за его эффект на циркадных часах. Тем не менее вопрос о том, являются ли основными клетками-мишенями пиоглитазона клетки гладкой мускулатуры сосудов, печени, периферической жировой ткани или периваскулярной жировой ткани, остается предметом дискуссий и требует дополнительных исследований [24].

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Задержка жидкости признана частым и потенциально клинически значимым побочным эффектом пиоглитазона, возможно, провоцирующим СН. Периферические отеки отмечались у 4–7% пациентов, получавших пиоглитазон, что в 3–4 раза чаще, чем у группы плацебо. Механизм, который не всегда может быть нейтрализован терапией диуретиками и нивелируется снижением дозы или отменой препарата, по-видимому, является многофакторным и до сих пор плохо изучен. Фактически пиоглитазон может ингибировать токи кальция L-типа [25], таким образом, возможно, оказывая эффект, аналогичный эффекту дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Он также увеличивает активность VEGF, что приводит к проницаемости стенок капилляров. Тем не менее почечная повышенная реабсорбция натрия и воды играет важную роль, составляя до 80–90% задержки жидкости, ассоциированной с тиазолидиндионом [25]. В клетках проксимальных канальцев человека это в основном достигается за счет усиленной экспрессии натрий-водородных обменников (NHE3) [24, 26], каналов аквапорина проксимальных канальцев (AQP) 1 и 7 и, возможно, прямой реабсорбции натрия, вызванной пиоглитазоном. Кроме того, известно, что инсулин стимулирует всасывание натрия в различных сегментах нефрона, потенциально действуя синергически с пиоглитазоном, и, возможно, объясняя большую частоту образования отеков при комбинированной терапии. Пациенты должны быть осведомлены об этом возможном побочном эффекте и при первых признаках появления пастозности или отеков немедленно сообщить лечащему врачу для своевременной коррекции состояния, которое, как правило, достигается добавлением к терапии диуретиков.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Несмотря на доказанную во многих исследованиях сахароснижающую эффективность ТЗД, основным барьером при назначении данной группы препаратов является озабоченность исследователей и практических врачей вопросом развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН) на фоне терапии пиоглитазоном. Риск СН на терапии росиглитазоном и пиоглитазоном разный:

на росиглитазоне ОР составляет 2,41 (95% ДИ 1,61–3,61), на терапии пиоглитазоном – 1,32 (95% ДИ 1,04–1,68) [27].

В исследовании PROactive частота госпитализаций по поводу СН была выше в группе терапии пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо (5,7% по сравнению с 4,1%) [28, 29]. Но в обоих случаях анализ когорты больных, у которых развилась СН, показал, что не происходит увеличения смертности, сопряженной с СН. Вместе с тем, по данным исследования PROactive, общая смертность была даже ниже в группе больных, получавших пиоглитазон, в сравнении с получавшими плацебо, несмотря на увеличение частоты развития СН и тяжелое течение СН, смертность в этой группе больных оказалась меньше [30].

Недавнее исследование IRIS [31] показало, что пиоглитазон по сравнению с плацебо снижает относительный риск инсульта или ИМ (фатальных или нефатальных) на 24% [ОР 0,76 (95% ДИ, 0,62–0,93; $p = 0,0075$)] у пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД, а последующий (post-hoc) анализ данного исследования продемонстрировал, что пиоглитазон может быть эффективен для вторичной профилактики у пациентов с инсультом, транзиторной ишемической атакой преддиабетом при условии хорошей приверженности к лечению.

Таким образом, данные крупных РКИ позволяют предположить, что пиоглитазон может усугублять течение СН, особенно у пациентов с множественными факторами риска, или если СН носит бессимптомный характер. Преобладающий механизм, лежащий в основе данного нежелательного эффекта, – увеличение объема из-за задержки жидкости в почках без изменений функции или структуры сердца. Согласно этим данным, текущие рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) [32] и Американской кардиологической ассоциации (AHA) [33] рекомендуют с осторожностью применять пиоглитазон у пациентов с симптоматической СН или с риском острой декомпенсации уже имеющейся СН. Согласно государственному реестру лекарственных средств РФ, препарат противопоказан к назначению пациентам, имеющим СН высокой градации, а именно III–IV функциональный класс по NYHA¹ [34].

Еще один сахароснижающий препарат из группы иДПП-4, эффективность и безопасность которого доказана многочисленными исследованиями, – алоглиптин [35–39].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Алоглиптин образует нековалентные связи с каталитическим центром ДПП-4 и является селективным обратимым ингибитором этого фермента. В результате ингибирования ДПП-4 повышается содержание инкретинов: активного ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, которые вырабатываются L- и K-клетками в дистальных отделах кишечника после стимуляции глюкозой или жирами [40–42]. Увеличение концентрации инкретинов, индуцированное алоглиптином, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, в результате чего при приеме пищи глюкоза в более полном объеме

усваивается тканями и уровень гликемии снижается. Наряду с этим, риск гипогликемических состояний остается очень низким [43].

Влияние алоглиптина на функцию поджелудочной железы также включает в себя увеличение пролиферации β -клеток [44, 45]. Таким образом, препарат оказывает эффективное и безопасное сахароснижающее действие.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛОГЛИПТИНА

Нейтральное влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы были подтверждены различными РКИ. Согласно результатам исследования EXAMINE, риск серьезных сердечно-сосудистых событий не увеличивался при применении алоглиптина у пациентов с диабетом 2-го типа и недавно перенесенным ОКС. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или несмертельный инсульт) имела место у 11,3% реципиентов алоглиптина и у 11,8% реципиентов плацебо [отношение рисков (ОР) 0,96] [31, 46].

Кроме того, в исследовании SPEAD-A (Изучение профилактических эффектов алоглиптина при диабетическом атеросклерозе) рассматривалась способность алоглиптина предотвращать прогрессирование атеросклероза (оценивалась толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) (ТИМ) у пациентов с диабетом 2-го типа [32, 46]. В результате выявлено, что изменения средней общей и максимальной ТИМ правой и левой сонных артерий были значительно больше после лечения алоглиптином, чем после традиционной терапии, – 0,026 мм против 0,005 мм ($P = 0,022$); 0,045 мм против 0,011 мм ($P = 0,025$); и 0,079 мм против 0,015 мм ($P = 0,013$) соответственно [47].

Хотя точный механизм антиатеросклеротического действия алоглиптина в настоящее время не совсем ясен, было высказано предположение, что регресс ТИМ сонных артерий, вызванный лечением алоглиптином, может быть связан со стабилизацией атероматозных поражений вследствие доказанного эффекта ГПП-1 ингибировать образование пенистых клеток и атерогенез, подавляя воспаление и окислительный стресс [48, 49].

Полученные результаты позволяют предположить профилактическое действие алоглиптина на развитие атеросклероза у пациентов с диабетом 2-го типа, группы с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Наряду с этим, плейотропные эффекты алоглиптина также включают в себя ангиопротективные свойства в виде противовоспалительного действия и стабилизации функции эндотелия. Совместно со снижением артериального давления это имеет клиническое значение для профилактики развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД [48, 50].

Вместе с тем в большинстве РКИ не было зарегистрировано клинически значимых изменений уровня липидов в сыворотке натощак у пациентов с СД 2-го типа, принимающих алоглиптин [51, 52], хотя в некоторых исследованиях сообщалось об улучшении липидного спектра на фоне применения алоглиптина² [50].

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea23505f-3770-4984-a41a-cd12720b4037.

² Takeda Pharmaceuticals America Inc. Nesina (alogliptin) tablets: US prescribing information. 2013. Available at: <http://www.takeda.us/products/default.aspx>.

Учитывая косвенное воздействие алоглиптина на пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, также изучалось влияние препарата на воспалительные и онкологические процессы. В исследовании EXAMINE не было выявлено существенной разницы между реципиентами алоглиптина и плацебо в частоте развития острого панкреатита (0,4 против 0,3%) или хронического панкреатита (0,2 против 0,1%), а также не было сообщений о раке поджелудочной железы. Доля пациентов с уровнями АЛТ или АСТ в сыворотке (в 3 раза выше верхней границы нормы) существенно не отличалась между реципиентами алоглиптина и плацебо.

Частота злокачественных новообразований в исследовании EXAMINE также существенно не отличалась между группами алоглиптина и плацебо (2,0 против 1,9%) [41].

Несмотря на необходимость коррекции массы тела у большинства больных с диабетом 2-го типа, монотерапия алоглиптином обычно считается нейтральной по отношению к весу [18, 41].

КОМБИНАЦИЯ ИДПП-4 И ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Сочетание сахароснижающих препаратов с взаимодополняющими свойствами действия представляет собой наиболее рациональный подход к лечению СД 2-го типа. Например, ИДПП-4 (алоглиптин) улучшает секрецию инсулина и подавляет постприандиальную секрецию глюкагона глюкозозависимым образом [53, 54], тогда как тиазолидиндионы (пиоглитазон) является сенситизатором инсулина, который увеличивает периферическое поглощение глюкозы [9].

Алоглиптин в настоящее время является единственным ИДПП-4, доступным в комбинации с тиазолидиндионом в фиксированной дозировке (алоглиптин/пиоглитазон). Было доказано, что эта комбинация с фиксированными дозами является биоэквивалентной алоглиптину и пиоглитазону, назначаемым по отдельности [37]. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном, по данным многих исследований, улучшает гликемический контроль в значительно большей степени, чем монотерапия пиоглитазоном, у пациентов с СД 2-го типа [35]. Вместе с тем инициация комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном также была более эффективной, чем монотерапия пиоглитазоном, у пациентов, ранее не получавших лечение [55, 56]. Так в 26-недельном исследовании у пациентов с СД 2-го типа с нецелевым уровнем гликемии на фоне диеты и физических нагрузок проведено сравнение групп монотерапии алоглиптином, пиоглитазоном и комбинированной терапией «алоглиптин + пиоглитазон». В результате обе комбинации доз алоглиптина и пиоглитазона приводили к значительно большему снижению уровня HbA1c, чем соответствующие препараты в монотерапии (рис. 2). Кроме того, значительно большее количество пациентов достигли клинического ответа на «алоглиптин + пиоглитазон» по сравнению с монотерапией (рис. 3).

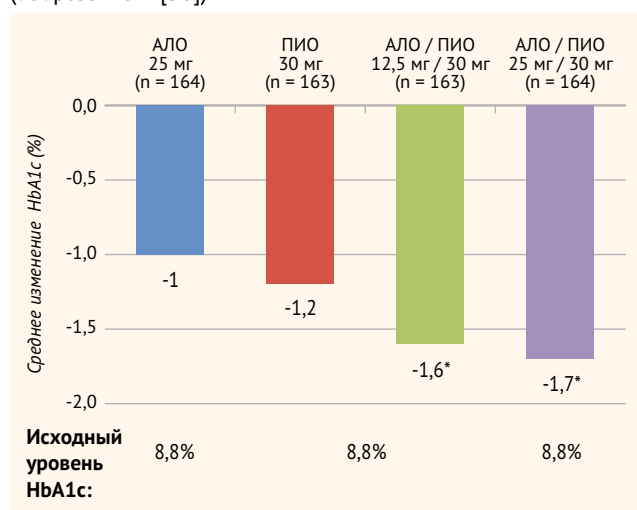
Полученные результаты не противоречат и другим исследованиям. По данным E. Bosi et al. было доказано значительное снижение HbA1c в группе комбинированной терапии алоглиптином 25 мг/пиоглитазоном 30 мг даже по

сравнению с максимальной дозой пиоглитазона 45 мг у пациентов, ранее получавших метформин. Достоверные отличия наблюдались уже через 4 нед. после начала терапии и оставались значимыми в течение года (рис. 4) [57].

Аналогичные результаты были получены и в других РКИ комбинации алоглиптина и пиоглитазона. По результатам исследования D.H. Van Raalte et al., после 16 нед. лечения уровень HbA1c в группе плацебо увеличился на 0,4%, в то время как в группах получавших монотерапию алоглиптином (25 мг) и комбинацию «алоглиптин + пиоглитазон (25 + 30 мг)» – снизился на 0,4% и 0,9% соответственно ($P < 0,001$ по сравнению с плацебо; $P < 0,001$). Также отмечалось, что чувствительность к инсулину

● **Рисунок 2.** Изменение уровня HbA1c на фоне монотерапии алоглиптином и пиоглитазоном и их комбинации (адаптировано из [56])

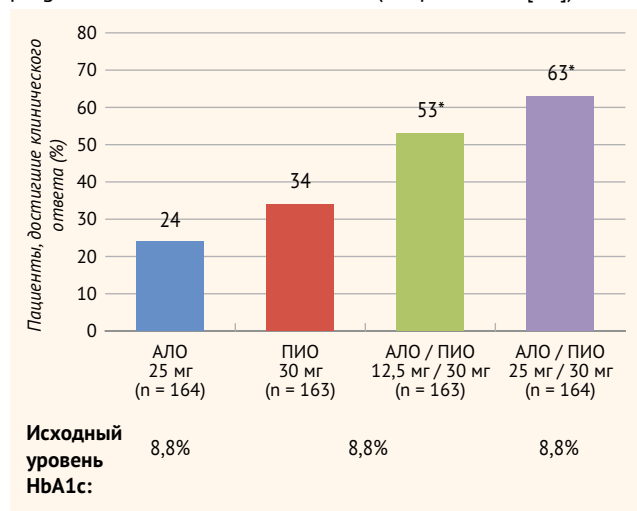
● **Figure 2.** Changes in HbA1c levels in patients on monotherapy with alogliptin and pioglitazone and their combination (adapted from [56])



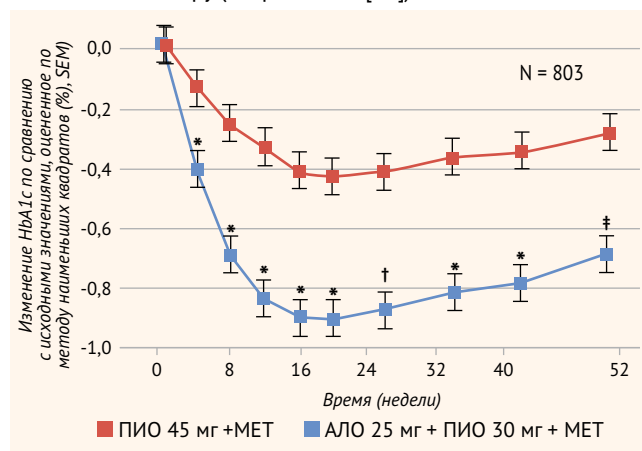
* $P < 0,05$ vs АЛО 25 мг or ПИО 30 мг.

● **Рисунок 3.** Количество пациентов, достигших целевой уровня HbA1c ($< 7,0\%$) на фоне монотерапии алоглиптином и пиоглитазоном и их комбинации (адаптировано из [56])

● **Figure 3.** Number of patients who achieved the target HbA1c level ($< 7,0\%$) on monotherapy with alogliptin and pioglitazone and their combination (adapted from [56])



● **Рисунок 4.** Динамика HbA1c у пациентов на комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном в сравнении с монотерапией пиоглитазоном (адаптировано из [57])
 ● **Figure 4.** Changes in HbA1c levels in patients on combination therapy with alogliptin and pioglitazone compared with pioglitazone monotherapy (adapted from [57])



* $P < 0,001$ vs. препарат сравнения

† не уступает препарату сравнения

‡ не уступает препарату сравнения или превосходит его

достойно улучшилась в группе получавшей комбинированную терапию [58].

Наряду с эффективным сахароснижающим действием комбинации этих препаратов, нельзя не отметить их фармакокинетическое различие. Так, клиническое действие пиоглитазона начинается не ранее чем через 2 нед., достигая максимальной эффективности через два месяца [59]. Напротив, алоглиптин развивает свое сахароснижающее действие уже после однократного применения, показывая отсутствие временной зависимости в кинетике алоглиптина (рис. 5) [60]. Учитывая различные фармакокинетические свойства препаратов, в этом дуэте алоглиптин на старте начинает солировать, а пиоглитазон в последующем дополняет и усиливает сахароснижающее действие данной фиксированной комбинации.

В итоге двойная комбинация «алоглиптин + пиоглитазон», по сравнению с монотерапией препаратами иДПП-4 и препаратами сульфонилмочевины, оказывает превосходное влияние на HbA1c, глюкозу плазмы. Более того, клинический опыт показывает сопоставимость применения подобной фиксированной комбинации с одновременным использованием терапии метформином и агонистом рецепторов ГПП-1 [61].

Полученные результаты подтверждают представление о преимуществах ранней комбинированной терапии по сравнению с монотерапией при лечении СД2 и согласуются с результатами исследования VERIFY [61].

Таким образом, пиоглитазон снижает уровень глюкозы за счет усиления действия индуцированного инсулина и подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, а не за счет снижения уровня глюкагона. С другой стороны, ГПП-1 контролирует уровень глюкозы натощак и после еды за счет снижения уровня глюкагона и глюкозозависимой секреции инсулина, а ингибирование фермента ДПП-4 алоглиптином значительно увеличивает время действия ГПП-1. Таким образом, комбинация

«алоглиптин/пиоглитазон», направленная на два основных патогенетических процесса при диабете 2-го типа (нарушение секреции инсулина и резистентность к инсулину), представляет собой патофизиологически обоснованное лечение заболевания.

Влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистую систему (изученное во многих экспериментальных исследованиях) включает в себя улучшение ремоделирования миокарда, антифибротические, антиаритмические и атеросклеротические свойства [8]. В свою очередь, позитивно-нейтральное действие алоглиптина на формирование атеросклероза и хронического воспаления [31] представляет сочетание терапии этими препаратами оптимальным не только как сахароснижающее, но и как кардиопротективное средство. Сочетанные эффекты совместного влияния пиоглитазона и алоглиптина на сердечно-сосудистую систему представлены на рис. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

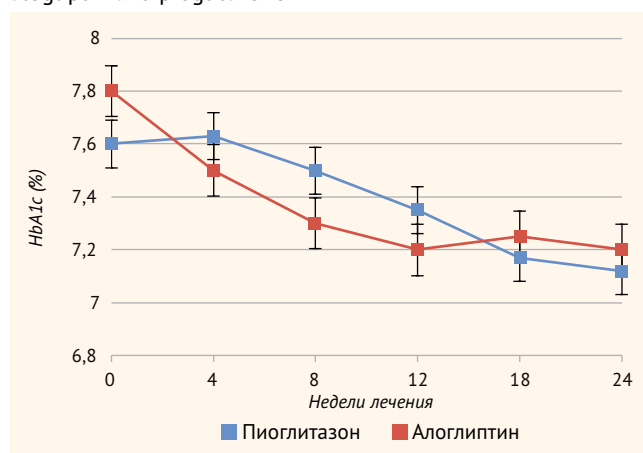
По данным многочисленных РКИ монотерапия как алоглиптином, так и пиоглитазоном улучшает гликемический контроль у пациентов с неадекватно контролируемым СД 2-го типа [35–39, 62]. Вместе с тем результаты многочисленных исследований показали, что максимальная эффективность сахароснижающей терапии отмечалась в сочетании с различными сахароснижающими препаратами, в частности с пиоглитазоном, или тройной терапии в комбинации с метформином плюс пиоглитазон [56, 58].

С точки зрения фармакокинетики не сообщалось о клинически значимых негативных лекарственных взаимодействиях между двумя препаратами, а фиксированная комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» достигает критериев биоэквивалентности. С фармакодинамической точки зрения комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» доказала более высокую эффективность снижения уровня глюкозы, чем каждый препарат в отдельности [63, 64].

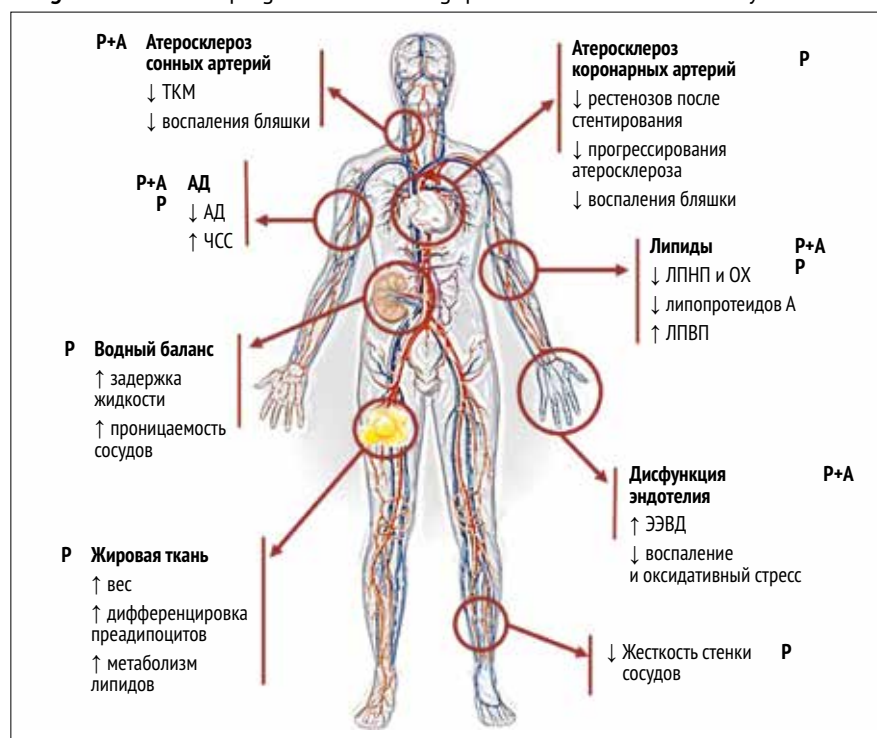
Наряду с этим, терапия фиксированной комбинацией «алоглиптин/пиоглитазон» является удобной в применении

● **Рисунок 5.** Динамика снижения HbA1c на фоне терапии алоглиптином и пиоглитазоном

● **Figure 5.** Changes in HbA1c level reduction on therapy with alogliptin and pioglitazone



● **Рисунок 6.** Влияние пиоглитазона и алоглиптина на сердечно-сосудистую систему
 ● **Figure 6.** Effects of pioglitazone and alogliptin on the cardiovascular system



Примечание: Р – пиоглитазон, А – алоглиптин, Р+А – пиоглитазон + алоглиптин.

и упрощает сложные схемы лечения пациентов с диабетом. Это может быть важно для пациентов с СД 2-го типа, которые часто имеют сопутствующие заболевания и, следовательно, часто получают многочисленные лекарства. Такая комбинация имеет несколько преимуществ, которые помогают пациентам с диабетом 2-го типа достичь целевых показателей гликемии: аддитивные фармакодинамические эффекты двух соединений, приводящие к большей эффективности, по сравнению с монотерапией более

высокими дозами; более ограниченный риск нежелательных явлений из-за более низкой дозы каждого соединения по сравнению с монотерапией; улучшенное соблюдение режима лечения [32, 46].

В настоящеем такая сочетанная терапия («алоглиптин/пиоглитазон») представляет собой рациональный подход к лечению СД2 с превосходной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, поскольку дополнительные механизмы действия могут быть нацелены на несколько аспектов нарушения гликемического контроля и функций β-клеток [59]. Пероральная комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» не увеличивает риск гипогликемии из-за специфического механизма действия каждого препарата [63].

Вместе с тем терапия комбинацией «алоглиптин/пиоглитазон» может быть эффективным и безопасным вариантом у пациентов с СД 2-го типа даже в начале лечения в виду того, что

у большинства больных имеется инсулинорезистентность. Поскольку комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» продемонстрировала проектирующую способность по отношению к β-клетке, она может хорошо позиционироваться на ранних этапах лечения СД 2-го типа, что также подтверждается результатами исследований [43].

Поступила / Received 03.03.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2024
 Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Богданова ЕА, Шустов СБ, Свистов АС, Кицышин ВП. Особенности ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца по данным суточного мониторингирования электрокардиограммы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;(1):44. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/44-48.pdf>.
- Bogdanova EA, Shustov SB, Svistov AS, Kitsyshin VP. Characteristics of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease based on the data of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(1):44. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/44-48.pdf>.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ (ред.). *Осложнение сахарного диабета: лечение и профилактика*. М.: МИА; 2017.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepikina O et al. Standards of specialized diabetes care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038868>.
- Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657–669. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.009>.
- Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Кадин ДВ. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links: the Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
- Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>.
- Пешева ЕД, Фадеев ВВ. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/download/95453/PDF>.
- Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*.

- 2021;23(4):366–371. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/download/95453/PDF>.
11. Djouadi F, Lecarpentier Y, Hébert JL, Charron P, Bastin J, Coirault C. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signalling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):83–90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp183>.
 12. Салухов ВВ, Ковалевская ЕА. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиорепротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;16(10):10–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.
 - Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardioprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.
 13. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
 14. Салухов ВВ, Котова МЕ. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):61–74. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 - Salukhov VV, Kotova ME. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):61–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 15. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):157–163. <https://doi.org/10.2337/dc09-5302>.
 16. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
 17. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>.
 18. Салухов ВВ, Ильинская ТА, Минаков АА. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
 - Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
 19. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, Martinez S, Merovci A, Cersosimo E et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1530–1536. <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>.
 20. Вербовой АФ, Вербовая НИ, Долгих ЮА. Симбиоз кардиологии и эндокринологии. *Медицинский совет*. 2020;(14):80–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>.
 - Verbovaya AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Symbiosis of cardiology and endocrinology. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(14):80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>.
 21. Ильинская ТА, Кицышин ВП, Салухов ВВ. Влияние нарушения регуляции углеводного обмена на циркадную вариабельность гликемии и ее роль в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Фарматека*. 2021;(4):84–89. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
 - Ilyinskaya TA, Kitsyshin VP, Salukhov VV. Influence of impaired regulation of carbohydrate metabolism on circadian glycemic variability and its role in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2021;(4):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
 22. Кицышин ВП, Салухов ВВ, Демидова ТА, Сардинов РТ. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94447>.
 - Kitsyshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94447>.
 23. Song J, Walsh MF, Igwe R, Ram JL, Barazi M, Dominguez LJ, Sowers JR. Troglitazone reduces contraction by inhibition of vascular smooth muscle cell Ca²⁺ currents and not endothelial nitric oxide production. *Diabetes*. 1997;46(4):659–664. <https://doi.org/10.2337/diab.46.4.659>.
 24. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet*. 2001;357(9271):1870–1875. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04960-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04960-6).
 25. Lebavitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>.
 26. Yang T. Kidney-specific gene targeting: insight into thiazolidinedione-induced fluid retention. *Nephrology*. 2006;11(3):201–206. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00566.x>.
 27. Saad S, Agapiou DJ, Chen XM, Stevens V, Pollock CA. The role of Sgk-1 in the upregulation of transport proteins by PPAR- γ agonists in human proximal tubule cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1130–1141. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn614>.
 28. Шестакова МВ, Анциферов МБ, Аметов АС, Галстян ГР, Демидова ТЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА. Возможности применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в условиях современной парадигмы лечения сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):193–197. <https://doi.org/10.14341/DM12757>.
 - Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Mkrtumyan AM, Petunina NA. Possibilities of application a fixed combination of alogliptin and pioglitazone for type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):193–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12757>.
 29. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>.
 30. Asakura M, Kim J, Asanuma H, Nakama Y, Tsukahara K, Higashino Y et al. Cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction and mild diabetes mellitus following treatment with pioglitazone: reports of a randomised trial from The Japan Working Group for the Assessment Whether Pioglitazone Protects DM Patients Against Re-Infarction (PPAR study). *EClinicalMedicine*. 2018;4:5:10–24. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.006>.
 31. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>.
 32. Демидова ТЮ, Кочина АС. Алоглиптин и пиоглитазон. Перспективы комбинированного применения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):62–68. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>.
 - Demidova TYu, Kochina AS. Alogliptin and pioglitazone. Perspectives of combined administration. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>.
 33. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):111–134. <https://doi.org/10.2337/dc20-S010>.
 34. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535–e578. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450>.
 35. Демидова ИЮ, Горохова ТВ. Эффективность применения пиоглитазона в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):26–31. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_primeneniya_pioglitazona_v_lechenii_bolnykh_sakharnym_diabedom_2_tipa.html?forgot_password=yes.
 - Demidova IYu, Gorokhova TV. Efficacy of pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):26–31. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_primeneniya_pioglitazona_v_lechenii_bolnykh_sakharnym_diabedom_2_tipa.html?forgot_password=yes.
 36. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361–2371. <https://doi.org/10.1185/03007990903156111>.
 37. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 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;31(12):2315–2317. <https://doi.org/10.2337/dc08-1035>.
 38. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. <https://doi.org/10.1111/dom.12102>.
 39. 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;16(12):1239–1246. <https://doi.org/10.1111/dom.12377>.
 40. Kaku K, Mori M, Kanoo T, Katou M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(15):2121–2130. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.956722>.
 41. Мкртумян АМ, Белолипецкий ЯА. ТанDEM алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(31):18–36. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/90f/Mkrtumyan.pdf>.

- Mkrtumyan AM, Belolipetsky YA. Tandem of Alogliptin and Pioglitazone is a New Alliance in the Fight Against Diabetes Type 2. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(31):18–36. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/90f/Mkrtumyan.pdf>.
42. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(9):1781–1792. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.599371>.
 43. Сидоров АВ. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидил-пептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(25):24–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>. Sidorov AV. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.
 44. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Möller-Goede DL, Mari A, Tura A et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various Alogliptin: A Review aspects of beta-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565–574. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>.
 45. Jurczyk A, Diiorio P, Brostowin D, Leehy L, Yang C, Urano F et al. Improved function and proliferation of adult human beta cells engrafted in diabetic immunodeficient NOD-scid IL2rnull mice treated with alogliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:493–499. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s53154>.
 46. Cavender MA, White BW, Liu Y, Massaro JM, Bergenstal RM, Mehta CR et al. Total cardiovascular events analysis of the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1022–1027. <https://doi.org/10.1002/clc.22960>.
 47. Katakami N, Mita T, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial for the prevention of diabetic atherosclerosis using a DPP-4 inhibitor: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):893–902. <https://doi.org/10.5551/jat.18333>.
 48. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with diabetes2 type: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2015;39(1):139–148. <https://doi.org/10.2337/dc15-0781>.
 49. Мкртумян АМ, Егшатын ЛВ. Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 с фокусом на кардиоваскулярную безопасность. *Медицинский совет*. 2016;(5):104–107. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1335/1295>. Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Alogliptin: a highly selective DPP-4 inhibitor with a focus on cardiovascular safety. *Medsitsinskiy Sovet*. 2016;(5):104–107. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1335/1295>.
 50. Сухарева ОЮ, Шмушкович ИА, Шестакова ЕА, Шестакова МВ. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):33–42. Режим доступа: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/61/12?locale=ru_RU. Sukhareva OYu, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(6):33–42. (In Russ.) Available at: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/61/12?locale=ru_RU.
 51. Демидова ТЮ, Ушанова ФО, Жаркова ПО. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021;(4):39–48. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/48c/48cfa4ea1d78aab62fd9677fcb4154e5.pdf>. Demidova TYu, Ushanova FO, Zharkova PO. Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2021;(4):39–48. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/48c/48cfa4ea1d78aab62fd9677fcb4154e5.pdf>.
 52. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. <https://doi.org/10.1111/dom.12102>.
 53. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):21–29. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.614936>.
 54. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915–925. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2447-3>.
 55. Keating GM. Alogliptin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2015;75:777–796. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0385-y>.
 56. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406–2408. <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>.
 57. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. 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):1088–1096. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>.
 58. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Möller-Goede DL, Mari A, Tura A et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565–574. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>.
 59. Tomlinson B, Chan P, Lam CWK. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):29–42. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1985465>.
 60. Моргунов ЛЮ. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет*. 2020;(7):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>. Morgunov LYu. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Medsitsinskiy Sovet*. 2020;(7):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>.
 61. Салухов ВВ, Шипилова ДА, Минаков АА. Отдаленные результаты перевода пациентки с терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в комбинации с метформином на ингибитор дипептидил-пептидазы-4 в комбинации с пиоглитазоном и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;27(1):104–109. <https://doi.org/10.14341/DM13062>. Salukhov VV, Shipilova DA, Minakov AA. Long-term results of transferring the patient from therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in combination with metformin to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in combination with pioglitazone and inhibitor of type 2 sodium-glucose cotransporter in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13062>.
 62. Шестакова МВ, Анциферов МБ, Аметов АС, Галстян ГР, Демидова ТЮ, Зилов АВ и др. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование VERIFY и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):106–110. <https://doi.org/10.14341/DM12404>. Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Zilov AV et al. What are new opportunities for clinical practice the verify study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. 2020;23(1):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12404>.
 63. Pan C, Han P, Ji Q, Li C, Lu J, Yang J et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*. 2017;9(4):386–395. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12425>.
 64. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):1005–1020. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1041499>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов

Написание текста – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Сбор и обработка материала – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Обзор литературы – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Анализ материала – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Редактирование – В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов

Contribution of authors:*Concept of the article* – Vladimir V. Salukhov*Text development* – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya*Collection and processing of material* – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya*Literature review* – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya*Material analysis* – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya*Editing* – Vladimir V. Salukhov*Approval of the final version of the article* – Vladimir V. Salukhov**Информация об авторах:****Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru**Ковалевская Елена Александровна**, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; fili-elena@yandex.ru**Ильинская Татьяна Александровна**, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tany120982@mail.ru**Information about the authors:****Vladimir V. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru**Elena A. Kovalevskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; fili-elena@yandex.ru**Tatyana A. Ilyinskaya**, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tany120982@mail.ru