

<https://doi.org/10.21518/ms2025-166>

Обзорная статья / Review article

Приоритеты эффективного и безопасного контроля гликемии: алоглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа

Е.В. Бирюкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ruИ.В. Соловьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2125-622X>, Inna.dell.85@mail.ruИ.А. Аверкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2600-7193>, irinadok@mail.ru¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – тяжелое заболевание, связанное с развитием серьезных хронических осложнений при отсутствии целевого гликемического контроля. Обсуждение вопросов эффективного и доступного лечения СД2 чрезвычайно актуально. В последние годы наблюдается существенное расширение арсенала сахароснижающих лекарственных препаратов, что обусловлено углублением понимания механизмов развития сахарного диабета. Раскрыто значение энтеро-инсулярной оси, инкретиновой системы (глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП)) в регуляции углеводного обмена. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), также известные как глиптины, относятся к классу сахароснижающих препаратов с инкретиновой активностью. Обсуждаются механизмы действия иДПП-4, подчеркнуты преимущества этой группы препаратов. Глиптины воздействуют на ведущий патофизиологический дефект СД2 – дисфункцию β-клеток поджелудочной железы. Наиболее важным для их сахароснижающего действия является ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полувыведения и доступность эндогенного ГПП-1, подавляя ДПП-4. Прием иДПП-4 не сопровождается развитием гипогликемии или увеличением массы тела, их назначение включено в алгоритмы лечения заболевания на ранних стадиях СД2. Статья посвящена выбору оптимального препарата из группы иДПП-4. Представлены результаты клинических исследований эффективности, переносимости и безопасности алоглиптина, приводятся данные сравнительных исследований с другими сахароснижающими препаратами. Обсуждаются терапевтические преимущества алоглиптина. Препарат показал свою эффективность в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии СД2. Рассматриваются преимущества комбинации алоглиптина и метформина. Разнонаправленное действие этих препаратов на патогенетические механизмы развития СД2 приводит к усилению фармакологических эффектов. Подчеркивается важность рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов. Содержащаяся в обзоре информация об эффективном и безопасном контроле гликемии у пациентов с СД2 должна помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в повседневной клинической работе.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, гипогликемии, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин

Для цитирования: Бирюкова ЕВ, Соловьева ИВ, Аверкова ИА. Приоритеты эффективного и безопасного контроля гликемии: алоглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(6):256–264. <https://doi.org/10.21518/ms2025-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Priorities in effective and safe glycemic control: Alogliptin in type 2 diabetes mellitus treatment

Elena V. Biryukova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ruInna V. Solovyeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2125-622X>, Inna.dell.85@mail.ruIrina A. Averkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2600-7193>, irinadok@mail.ru¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a severe disease associated with the development of serious chronic complications without targeted glycemic control. Discussion of issues of effective and affordable treatment of T2DM is of the most immediate interest. Recent years have seen a significant expansion of the glucose-lowering drug arsenal, which resulted from a deeper insight into the mechanisms of diabetes mellitus development. The significance of the entero-insular axis (EIA), the incretin system (glucagon-like peptide type 1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) in the regulation of carbohydrate metabolism has been discovered. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4is), also known as "gliptins", belong to the group of incretin-based glucose-lowering drugs. The article discusses the mechanisms of action of DPP-4is and highlights the advantages of this group of drugs. Gliptins act on the major pathophysiological defect in T2DM – pancreatic β-cell dysfunction. GLP-1

is the most important for their glucose-lowering action. DPP-4is extend the half-life and availability of endogenous GLP-1 by inhibiting DPP-4. The use of DPP-4is is not accompanied by the development of hypoglycemia or weight gain, and is included in the algorithms for treating the disease in the early stages of T2DM. The article is devoted to the choice of the right drug from the DPP-4is group. It presents the results of clinical studies evaluating the efficacy, tolerability and safety of alogliptin, and data from studies comparing alogliptin with other glucose-lowering drugs. The therapeutic advantages of alogliptin are discussed. The drug has shown its effectiveness as monotherapy and as part of combination therapy in T2DM. The advantages of alogliptin and metformin combination are considered. The multi-directional action of these drugs on the pathogenetic mechanisms of T2DM leads to an increase in pharmacological effects. The importance of rational combinations of glucose-lowering drugs is emphasized. The information provided in the review concerning effective and safe glycemic control in patients with T2DM should help health professionals to make decisions in their daily clinical practice.

Keywords: glyated hemoglobin, glucose-lowering therapy, hypoglycemia, DPP-4is, alogliptin

For citation: Biryukova EV, Solovyeva IV, Averkova IA. Priorities in effective and safe glycemic control: Alogliptin in type 2 diabetes mellitus treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):256–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-166>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глобальной медико-социальной проблемой современности, затрагивающей миллионы людей, является растущая эпидемия сахарного диабета 2-го типа (СД2) – прогрессирующего заболевания, при котором риск тяжелых осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, микрососудистых нарушений и смертности) тесно связан с хронической гипергликемией [1]. Ожидается увеличение числа больных этим заболеванием, т. к. ежегодно от 5 до 10% случаев преддиабета переходят в СД2 [2]. Неэффективное лечение СД2, клиническая инерция существенно снижают качество жизни пациентов, приводя к утрате трудоспособности, преждевременной инвалидности и высокой смертности в результате развития хронических осложнений. Именно эти осложнения определяют тяжесть течения заболевания и наносят ущерб обществу в целом. Несмотря на наличие обширных научных данных, подтверждающих необходимость тщательного контроля уровня глюкозы в крови, проблема достижения адекватного метаболического контроля и предупреждения хронических осложнений диабета до сих пор остается актуальной и требует решения [1, 3]. В этом контексте особое значение приобретает обсуждение вопросов, связанных с эффективным, безопасным и доступным лечением СД2.

Ввиду сложной природы СД2 необходим комплексный фармакологический подход, направленный на одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения. Такой подход не только способствует достижению оптимального снижения уровня глюкозы в крови до целевых значений, но и обеспечивает долгосрочный контроль гликемии. Уменьшение функции β -клеток поджелудочной железы считается ключевым фактором, способствующим прогрессированию СД2 и ухудшению гликемического контроля; значимая часть секреторной способности β -клеток теряется уже на момент постановки диагноза [2]. Современные подходы к фармакологии СД2 характеризуются приоритетом стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и предотвращение нарушения функции β -клеток поджелудочной железы, достижение и удержание достижимого снижения гликемии, кардиопротекцию,

минимизацию риска гипогликемий и контроль массы тела. Внедрение комбинированной терапии с ранних стадий заболевания, а также разработка методов преодоления клинической инерции являются ключевыми направлениями в лечении СД2 [3, 4].

ИНКРЕТИН-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ

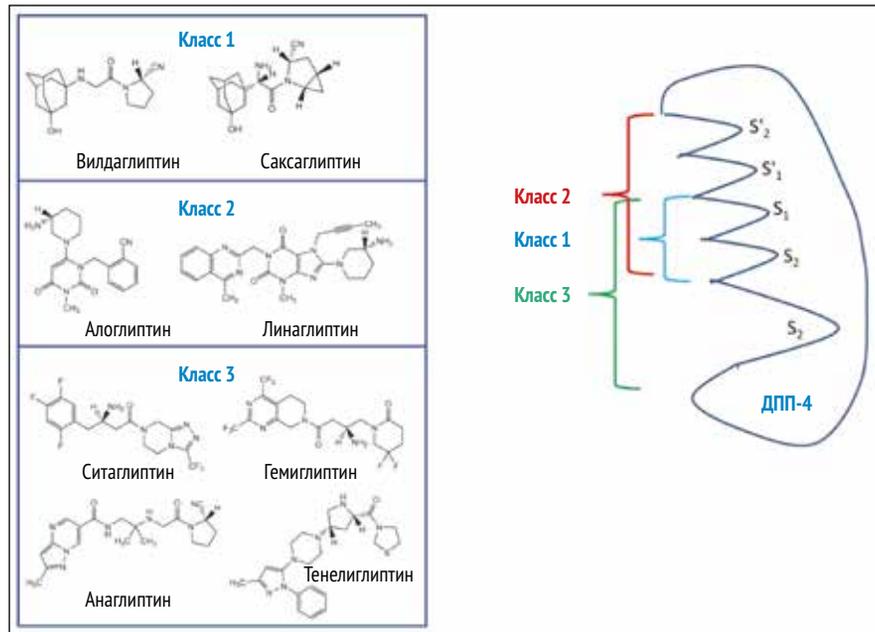
Успехи в области лечения СД2 тесно связаны с инкретин-направленной терапией, благодаря которой стало возможным достижение эффективного контроля гликемии без риска гипогликемии [5, 6]. К лекарственным средствам с инкретиновой активностью относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), или глиптины.

Фермент ДПП-4 является мишенью действия этой группы сахароснижающих препаратов (ССП). ДПП-4 относится к семейству серин-пептидаз, которое также включает ДПП-8, ДПП-9 и ДПП-2, FAP- α (Fibroblast activation protein- α). Различные иДПП-4 по-разному взаимодействуют с активным центром молекулы фермента (*рис. 1*) [7, 8]. Высокая селективность иДПП-4 в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения безопасности и минимизации риска побочных эффектов препарата. ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, а также свободно циркулирует в крови. Экспрессия ДПП-4 положительно коррелирует с гликированным гемоглобином (HbA1c), размером адипоцитов, активностью воспаления, количеством висцеральной жировой ткани [8].

Глиптины воздействуют на ключевой патофизиологический дефект СД2 – дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Ингибирование ДПП-4 замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), которые играют важную роль в регуляции синтеза секреции инсулина β -клетками (*рис. 2*) [4, 6, 8]. Иными словами, иДПП-4 отличает двойной глюкозозависимый механизм действия (на функцию α - и β -клеток), что, безусловно, выделяет их среди других SSP.

Помимо инсулинотропных эффектов, ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах в поджелудочной железе и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: в сердечно-сосудистой

- **Рисунок 1.** Структура и классификация ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в зависимости от места связывания с дипептидилпептидазой-4 [8]
- **Figure 1.** Structure and classification of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors according to DPP-4 binding site [8]



ДПП-4 и фармакологического усиления передачи сигналов рецептором ГПП-1R [10, 11]. Подобный механизм действия иДПП-4 обеспечивает существенные преимущества в клинической практике.

Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии: снижение уровня HbA1c в среднем на 0,4–1,0% при моно- или комбинированной терапии с другими пероральными ССП [12, 13]. А. Саруано et al. провели метаанализ 43 контролируемых исследований, оценивающих эффективность разных иДПП-4 (n = 10 467 пациентов). Результаты показали, что на фоне приема алоглиптина 43% больных СД2 достигли целевого уровня HbA1c (в сравнении с 37% на фоне применения вилдаглиптина, 38% – ситаглиптина и 38% – саксаглиптина) [12]. С появлением группы иДПП-4 значительно расширились возможности тера-

системе, центральной нервной системе, легких, желудочно-кишечном тракте, костной ткани и др. Помимо этого, рецепторы ГПП-1 также экспрессируются в сетчатке человека и, как полагают, участвуют в профилактике нейродегенерации сетчатки [5, 7, 9].

Замедляя метаболизм инкретинов и тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и, соответственно, физиологическое действие, иДПП-4 стимулируют секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона глюкозозависимым механизмом (рис. 2) [5, 8]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к нормализации гликемии. Ингибирование ДПП-4 повышает уровень ГПП-1 не только во время приема пищи, но и в течение суток, включая период нощаек, что важно для поддержания активности инкретиновых рецепторов (ГПП-1R): было обнаружено взаимодополняющее действие ингибирования

глюкозозависимый механизм действия обеспечивает их высокую степень безопасности в отношении гипогликемии. Это особенно важно для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также для тех, кто находится в группе высокого риска гипогликемических состояний, например, при хронической болезни почек (ХБП), и для лиц пожилого и старческого возраста [4, 14–16]. Плейотропные эффекты глиптинов определяют их кардиологическую безопасность [8]. Эту группу ССП отличает удобство применения: пероральный прием независимо от приема пищи, хорошая переносимость, сопоставимая с плацебо, в том числе у пациентов с нарушением функции почек [6, 14, 15]. Еще одной отличительной особенностью иДПП-4 является потенциальная способность сохранять функцию β-клеток. В метаанализе данных 52 рандомизированных контролируемых исследований X. Lyu et al. показано, что ингибиторы ДПП-4 в качестве монотерапии или дополнительной

- **Рисунок 2.** Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 [8]
- **Figure 2.** Mechanism of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [8]



терапии улучшают функцию бета-клеток, согласно результатам оценки с помощью НОМА-В [17].

Благодаря высокой эффективности, низкой вероятности развития гипогликемии, отсутствию нежелательных явлений, нейтральному воздействию на массу тела, простоте использования и дозирования данный класс ССП получил широкое применение в клинической практике [6, 8, 15]. Чаще всего иДПП-4 применяются в составе комбинированной сахароснижающей терапии (двойная или тройная комбинация), в том числе для интенсификации лечения [3, 18, 19]. Ретроспективный анализ структуры сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 показал, что в качестве препарата 1-й линии иДПП-4 были назначены 3,04% пациентам, в качестве препарата 2-й линии – более половине (55,65%) пациентов (метформин + иДПП-4 – 25,6%; инсулин + иДПП-4 – 25,22%; производные сульфонилмочевины (ПСМ) + иДПП-4 – 4,8% пациентам). В тройной комбинированной терапии иДПП-4 использовались у 40% пациентов с СД2 (метформин + инсулин + иДПП-4 – у 24,35%; метформин + ПСМ + иДПП-4 – у 14,8%; инсулин + ПСМ + иДПП-4 – у 0,43% пациентов) [20].

АЛОГЛИПТИН – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИДПП-4: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Одним из представителей группы иДПП-4 является алоглиптин – высокоселективный нековалентный иДПП-4, который не подвергается интенсивному метаболизму. Избирательность к ДПП-4 более чем в 10 000 раз превышает его активность в отношении ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9, что минимизирует риск побочных эффектов, связанных с влиянием на другие ферментные системы организма [21, 22]. Ключевым аспектом сахароснижающего действия алоглиптина является его влияние на ГПП-1: блокируя ДПП-4, препятствует быстрому метаболизму ГПП-1. Это приводит к повышению концентрации ГПП-1 в плазме крови в 2–3 раза. Препарат обладает достаточно длительным периодом полувыведения (12–21 ч), что позволяет обеспечивать стойкое ингибирование ДПП-4 при однократном ежедневном приеме; от 60 до 70% препарата выводится почками в неизменном виде [21]. Алоглиптин допустим к применению на различных стадиях ХБП. У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями почечной функции необходима коррекция дозы: 12,5 мг 1 раз в сутки (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 до ≤ 50 мл/мин); 6,25 мг 1 раз в сутки при СКФ < 30 мл/мин или терминальной стадии хронической почечной недостаточности [16, 21].

С момента внедрения алоглиптина в клиническую практику накоплен значительный объем данных, свидетельствующий о его высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности при применении в различных терапевтических режимах. Препарат показал свою эффективность как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии СД2 [18, 19, 21–23]. В целом при добавлении алоглиптина в дозе 25 мг пациентам, не достигшим целевых значений гликемии на предшествующей сахароснижающей терапии, снижение уровня HbA1c составило от -0,4 до -1,71% (с учетом динамики на

плацебо) [24]. Во всех исследованиях применение алоглиптина характеризовалось благоприятным профилем безопасности и минимальным риском развития гипогликемий, сопоставимым с плацебо [21].

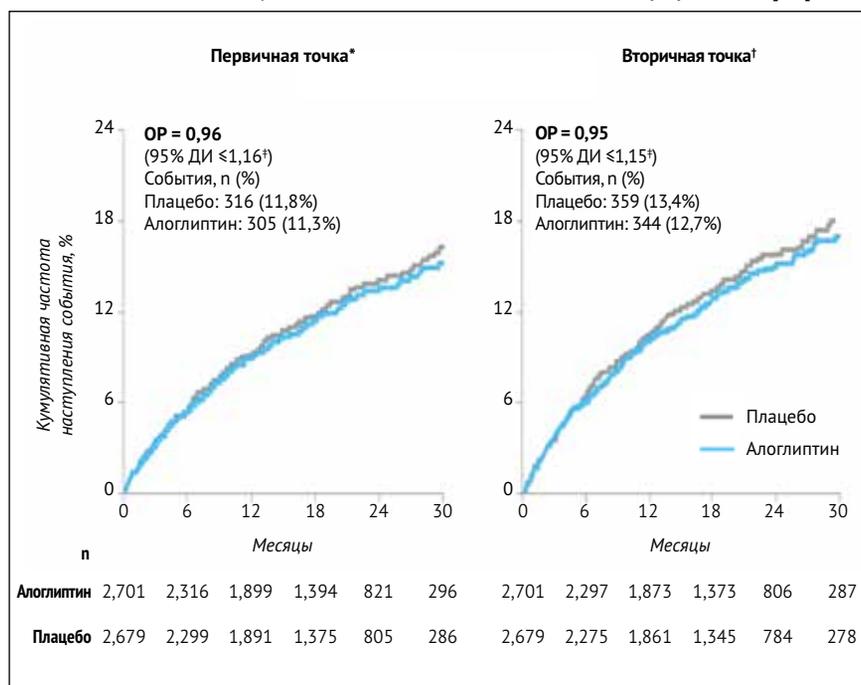
Вопросы кардиоваскулярной безопасности алоглиптина были широко освещены в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care), в котором приняли участие 5 380 пациентов с СД2 и очень высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС), включая острый ИМ или госпитализацию по причине нестабильной стенокардии. Первичной конечной точкой настоящего исследования считались все случаи развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти [25]. В исследование были включены пациенты (алоглиптин – $n = 2\,701$; плацебо – $n = 2\,679$), перенесшие ОКС за 15–90 дней до рандомизации, получавшие любую сахароснижающую терапию, за исключением аналогов ГПП-1 и иДПП-4. Около 28% пациентов в обеих группах имели сердечную недостаточность (СН). Уровень HbA1c при включении в исследование составлял 6,5–11%.

Не было обнаружено существенной разницы между группой алоглиптина и группой плацебо в отношении частоты развития неблагоприятных сердечных событий (относительный риск (ОР) – 0,96; верхняя граница доверительного интервала (ДИ) – 1,16; $p < 0,001$) (рис. 3). В частности, первичное событие конечной точки произошло у 305 пациентов, которым назначали алоглиптин (11,3%), и у 316 пациентов, получавших плацебо (11,8%). Алоглиптин у пациентов с СД2 и ОКС не увеличивал риск общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо. Согласно результатам подгруппового анализа, у пациентов без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (МНП) кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была также сопоставима с плацебо (ОР 0,98, 95% ДИ 0,82–1,21), а уровень МНП не отличался от исходного.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вместе с тем важна объективная информация, позволяющая в рутинной практике оценить терапевтический потенциал и безопасность алоглиптина у пациентов с СД2, в том числе при наличии различной коморбидной патологии. В многоцентровом исследовании ENTIRE, проведенном в России, дана оценка эффективности алоглиптина у пациентов с впервые диагностированным СД2 и у пациентов, не достигших целевых показателей гликемии на проводимой сахароснижающей терапии ($n = 1\,399$, средняя продолжительность заболевания – $4,4 \pm 5,1$ года) [18]. В исследование были включены пациенты, получавшие алоглиптин в дозе 12,5 мг или 25 мг 1 раз в сутки; демографический состав выборки характеризовался большей долей женщин (64,8%), при этом 74,5% участников были моложе 65 лет.

- **Рисунок 3.** Алоглиптин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым коронарным синдромом не повышает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [25]
- **Figure 3.** Treatment with alogliptin does not increase the rates of adverse cardiovascular events in patients with T2DM and acute coronary syndrome [25]

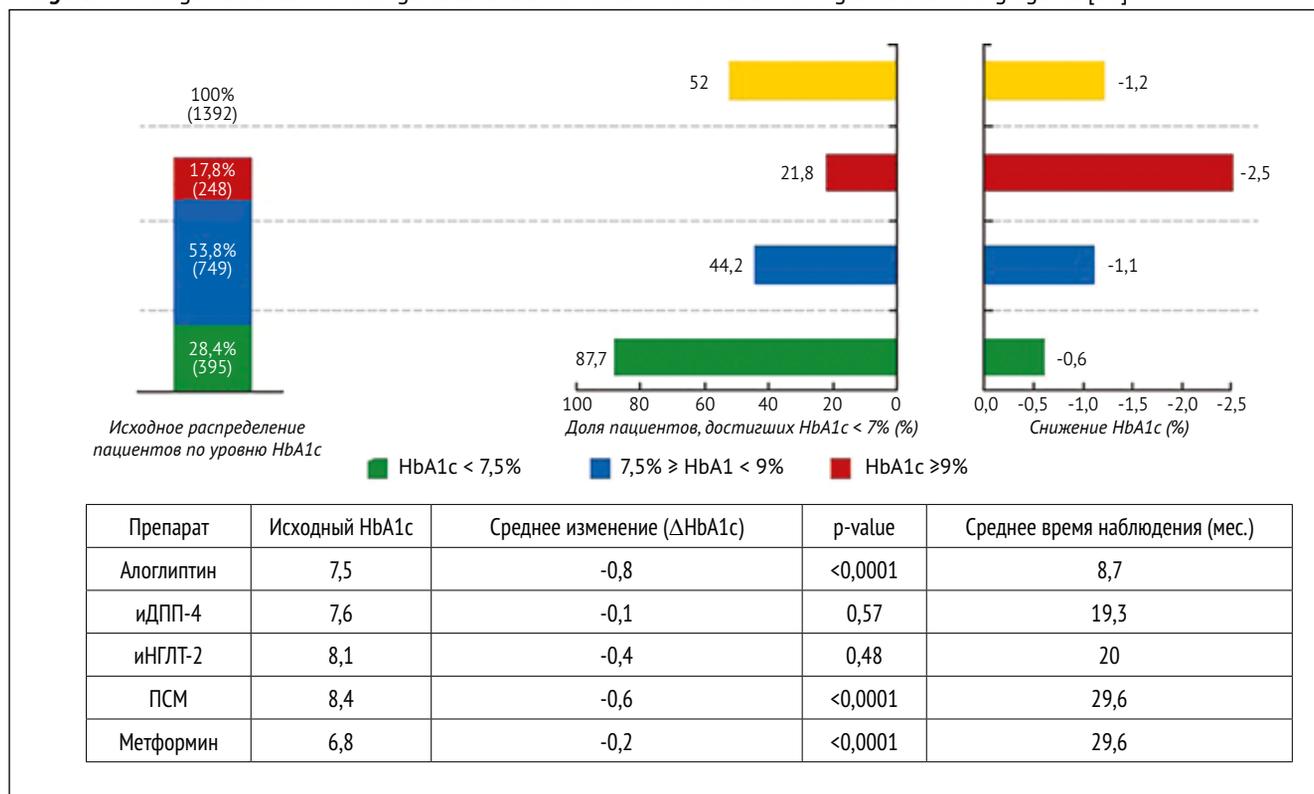


* Композитная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. † Композитная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или неотложная реваскуляризация при нестабильной стенокардии. ‡ Верхняя граница одностороннего ДИ при уровне значимости альфа = 0,01. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Средний исходный индекс массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², что свидетельствует об избыточном весе или ожирении у большинства пациентов. Среди сопутствующей патологии у 71,4% участников была выявлена артериальная гипертензия, у 18,4 и 15,2% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), СН соответственно.

Снижение HbA1c. Через 6 мес. от начала терапии HbA1c снизился на $1,2 \pm 1,0\%$ по сравнению с исходным, а целевой уровень показателя (<7,0%) был достигнут у 52% пациентов (рис. 4). Заслуживает внимания тот факт, что эффективность алоглиптина не зависела от возраста, пола, наличия сердечно-сосудистого риска или длительности СД2. Более выраженное снижение концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) наблюдалось у пациентов с изначально более высокими показателями HbA1c. В дополнение к улучшению гликемического контроля через 6 мес. терапии отмечено статистически значимое снижение массы тела у пациентов (в среднем на 2,6 кг) и ИМТ на 0,9 кг/м² по сравнению с исходным уровнем. Подобная

- **Рисунок 4.** Среднее снижение уровня глюкозы в крови на фоне терапии разными пероральными сахароснижающими препаратами [18]
- **Figure 4.** Average decrease in blood glucose levels achieved with different oral glucose lowering agents [18]



Препарат	Исходный HbA1c	Среднее изменение (ΔHbA1c)	p-value	Среднее время наблюдения (мес.)
Алоглиптин	7,5	-0,8	<0,0001	8,7
иДПП-4	7,6	-0,1	0,57	19,3
иНГЛТ-2	8,1	-0,4	0,48	20
ПСМ	8,4	-0,6	<0,0001	29,6
Метформин	6,8	-0,2	<0,0001	29,6

динамика была более выражена в подгруппе пациентов, не получавших лечения до начала исследования или принимавших метформин [18].

Внегликемические эффекты. Наблюдалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов ($2,00 \pm 0,02$ до $1,80 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,17 \pm 0,02$ до $3,04 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$). По результатам исследования среднее снижение систолического артериального давления (АД) составило $-5,9 \pm 0,3$ мм рт. ст., диастолического АД – $-2,7 \pm 0,2$ мм рт. ст. В группе пациентов со снижением АД длительность анамнеза СД2 была меньше, чем в группе с повышением АД: 4,52 года; 95% ДИ [4,16–4,87] в сравнении с 5,41 года; 95% ДИ [4,75–6,06], $p < 0,023$ [18].

Все нежелательные явления были расценены как легкие или умеренные, при этом не фиксировалось случаев панкреатита, а также ухудшения течения СН.

Результаты масштабного российского исследования ENTIRE показали эффективность алоглиптина в достижении целевых показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и эффективности, независимо от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний [18]. Интенсификация терапии с помощью алоглиптина у большинства пациентов с СД2 позволяла достичь не только улучшения гликемического контроля, но и умеренного снижения массы тела, показателей АД и показателей ЛПНП, триглицеридов [18].

Интерес для клинической практики представляют результаты еще одного ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными ССП у пациентов с СД2 в России. Данное исследование, названное ARRIVAL, было реализовано с использованием электронных медицинских карт (ЭМК) и представляет собой ретроспективное наблюдение, направленное на сравнительный анализ эффективности и безопасности алоглиптина по отношению к другим гипогликемическим препаратам. Анализируемые ССП включали алоглиптин, другие иДПП-4, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ПСМ. В ходе исследования оценивалось достижение и удержание гликемического контроля у пациентов с СД2, а также частота сердечно-сосудистых событий при применении указанных стратегий [26]. В анализ вошли данные ЭМК на основании соглашения о передаче обезличенных данных пациентов с СД2 из 129 медицинских организаций 14 субъектов Российской Федерации. На первом этапе учитывали все ЭМК, соответствующие критериям включения/невключения ($n = 90\,546$), на втором – количественные исходы согласно псевдорандомизации по 28 исходным переменным ($n = 71\,932$).

Алоглиптин продемонстрировал максимальную степень снижения гликемии – на $0,5$ ммоль/л ($p < 0,004$). В группе иНГЛТ-2 динамика изменений не достигла статистической значимости, что определило преимущество алоглиптина ($p = 0,0002$). На фоне применения алоглиптина отмечалось максимальное снижение уровня HbA1c

($-0,8\%$; $p < 0,0001$) в отсутствие такового в группах других иДПП-4 и иНГЛТ-2. К окончанию наблюдения доли пациентов с целевым значением HbA1c в группе алоглиптина составили 85%, в группах ПСМ, метформина, иНГЛТ-2 – 63, 67 и 38%, соответственно.

Алоглиптин обеспечивал удержание гликемического контроля чаще, чем другие иДПП-4 ($p = 0,01$); отмечено превосходство алоглиптина относительно ПСМ ($p = 0,007$) и метформина ($p = 0,03$). При анализе безопасности в группе алоглиптина регистрировалось наименьшее число неблагоприятных событий, включая острые нарушения мозгового кровообращения, острый ИМ и другие значимые сердечно-сосудистые события. Наибольшее их число было в группе ПСМ. Гипогликемия фиксировалась только в группах ПСМ и метформина.

Данное крупномасштабное исследование демонстрирует не только высокую эффективность алоглиптина, основываясь на показателях достижения/удержания гликемических целей по сравнению с другими ССП в реальной практике, но и благоприятный профиль безопасности алоглиптина по частоте сердечно-сосудистых событий [26].

ПРЕОДОЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНЕРЦИИ: ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АЛОГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА

Ухудшение гликемического контроля при прогрессирующем характере СД2 требует от врачей глубокого понимания современных методов интенсификации сахароснижающей терапии и умения подбирать оптимальную комбинацию лекарственных средств для эффективного управления этим заболеванием и преодоления клинической инерции. Кроме того, многим пациентам с СД2 необходимо сразу назначать комбинированную терапию, что подчеркнуто в действующих рекомендациях. В частности, комбинация 2 препаратов на старте сахароснижающей терапии рекомендуется тогда, когда значение HbA1c превышает целевой уровень на 1,0–2,5% [16].

В последнее время иДПП-4 все чаще заменяют ПСМ в качестве терапии 2-й линии после неэффективности приема метформина [6, 8, 15]; существуют комбинации фиксированных доз метформина/иДПП-4 [16]. Такой терапевтический подход обеспечивает воздействие на два фундаментальных патофизиологических механизма СД2 и оказывает содружественный эффект на энтероинсулярную ось. Иными словами, механизм действия иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые включают снижение эндогенной продукции глюкозы печенью и улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину [16, 27]. Дополнительным аргументом в пользу применения такой комбинации является способность метформина усиливать секрецию ГПП-1, что в присутствии иДПП-4 приводит к дальнейшему повышению концентрации активного ГПП-1 [28]. Вполне возможно, что указанные механизмы, наряду с устранением глюкотоксичности, участвуют в поддержании терапевтического эффекта на протяжении долгосрочного применения алоглиптина и метформина.

Терапевтическая эффективность и низкий риск гипогликемии на фоне применения комбинации метформина и алоглиптина проиллюстрированы результатами клинических исследований, в которых показано улучшение показателей HbA1c и отсутствие прибавки массы тела [21–24]. Комбинация алоглиптина и метформина обеспечивает снижение HbA1c на 0,66–1,55% в зависимости от исходных значений.

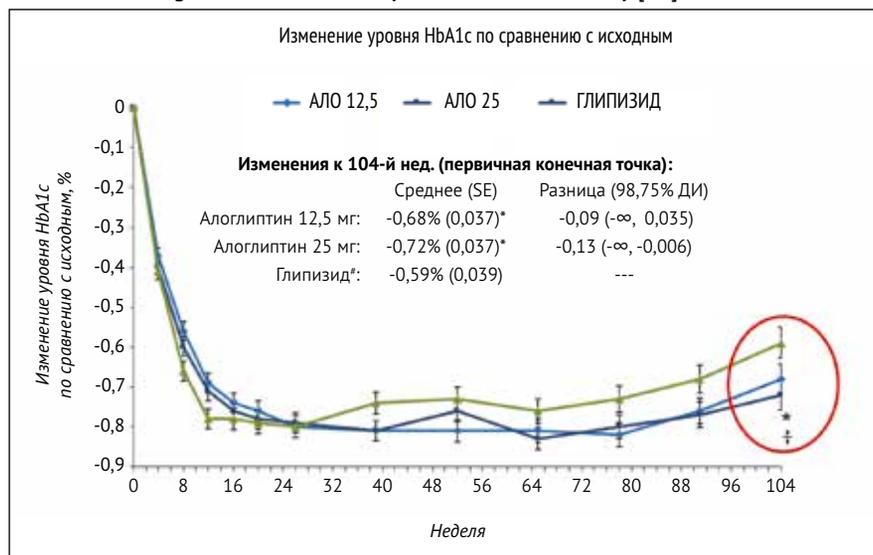
Сравнительный анализ эффективности и безопасности разных комбинаций ССП помогает врачу обосновать выбор оптимального режима лечения, минимизирующего риск гипогликемий и набора лишнего веса, что критически важно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Пристального внимания заслуживает многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование S. Del Prato et al. В этом двухлетнем исследовании дана сравнительная оценка долгосрочной эффективности, безопасности комбинации метформина с алоглиптином (применяемым в 2 дозировках) и с глипизидом у пациентов, не достигших гликемического контроля на монотерапии стабильной дозой метформина [29]. К 104-й нед. уровень HbA1c снизился на -0,68% в группе алоглиптина 12,5 мг, на -0,72% – в группе алоглиптина 25 мг и на 0,59% – в группе глипизида; причем алоглиптин в дозе 25 мг показал даже большую эффективность, чем глипизид (рис. 5). Частота гипогликемии и отказа от продолжения терапии вследствие нее была выше в группе глипизида по сравнению с группами алоглиптина. В частности, у 23,2% пациентов, получавших терапию глипизидом, зафиксированы гипогликемические состояния. Напротив, риск гипогликемии на фоне терапии алоглиптином очень низок (у 2,5 и 1,4% пациентов группы алоглиптина 12,5 мг и алоглиптина 25 мг зарегистрированы гипогликемии). Действительно, сахароснижающий эффект иДПП-4 характеризуется строгой глюкозозависимостью, в то время как

ПСМ стимулируют секрецию инсулина даже при низком уровне ГП. Это различие механизма действия обуславливает низкий риск гипогликемии на фоне терапии иДПП-4.

Среднее изменение массы тела составило -0,68, -0,89 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно. В группе ПСМ масса тела увеличилась на 0,95 кг ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом).

Сочетание алоглиптина и метформина – препаратов не только с разными, взаимодополняющими механизмами действия, но и с наиболее безопасным профилем – воплотилось в создании эффективной фиксированной комбинации (Випдомет). В исследовании продолжительностью 26 нед. L. Ji et al. изучали эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации алоглиптин + метформин у пациентов с СД2 в возрасте от 18 до 75 лет с уровнем HbA1c от 7,5 до 10,0% [30]. Пациенты ($n = 647$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп: группа приема плацебо, группа алоглиптина 12,5 мг 2 раза в день, группа метформина 500 мг 2 раза в день и группа алоглиптина 12,5 мг + метформин 500 мг в виде фиксированной комбинации дважды в сутки. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным к 26-й нед. исследования. Исследование показало статистически значимое превосходство комбинированной терапии алоглиптином и метформина над монотерапией каждым из этих препаратов в отношении снижения уровня HbA1c ($p < 0,0001$). К концу исследования среднее снижение HbA1c составило -0,19% в группе плацебо, -0,86% в группе алоглиптина, -1,04% в группе метформина и -1,53% в группе, получавшей фиксированную комбинацию алоглиптина и метформина. Профиль безопасности комбинации алоглиптина и метформина в фиксированной дозировке сопоставим с профилями безопасности использования алоглиптина и метформина, применяемых по отдельности.

● **Рисунок 5.** Сравнительная эффективность комбинаций метформина с алоглиптином и с глипизидом по динамике HbA1c к 104-й нед. исследования [29]
 ● **Figure 5.** Comparative efficacy of metformin and alogliptin vs glipizide combinations in terms of changes in HbA1c levels by week 104 of the study [29]



Обе дозы алоглиптина оказались не хуже глипизида; * – алоглиптин 25 мг статистически значимо превосходил глипизид; * – средняя доза глипизида после 20-й нед. составила 5,2 мг.

Безусловно, упрощение схемы лечения является одной из действенных терапевтических стратегий, способствующих преодолению клинической инерции, повышению приверженности пациентов к лечению, минимизации рисков отклонений от предписанного режима приема лекарств и точному соблюдению назначенных дозировок [31]. Выбор эффективных и безопасных режимов терапии с меньшим риском не только гипогликемий, но и увеличения массы тела является ключевым фактором в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [3, 32, 33]. У части пациентов в дебюте СД2 и при отсутствии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической СН, ХБП ранняя комбинированная терапия может обеспечить более устойчивый долгосрочный гликемический контроль [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение необходимо подчеркнуть, что область диабетологии непрерывно развивается, и это дает новые возможности для достижения основной цели лечения СД2 – обеспечения стабильного и безопасного долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови. Применение иДПП-4 стало стандартом терапии СД2. Алоглиптин представляет собой современный, эффективный ССП с низким риском развития гипогликемии,

благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности, нейтральным воздействием на массу тела и удобством применения. Фиксированная комбинация алоглиптина и метформина, сохраняя все терапевтические преимущества этих препаратов, способствует повышению приверженности пациентов с СД2 к лечению и улучшению его эффективности.



Поступила / Received 15.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

- Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104–109. <https://doi.org/10.2174/157016117666190405165911>.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305–312. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.05.004>.
- DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, Mantzoros C. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155332. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155332>.
- Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>.
- Rizzo M, Nauck MA, Mantzoros CS. Incretin-based therapies in 2021 – Current status and perspectives for the future. *Metabolism*. 2021;122:154843. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154843>.
- Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):605–617. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1271-3>.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642–653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>.
- Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol*. 2019;10:389. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>.
- Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, Garcia-Ramirez M, Sola-Adell C, Arranz JA et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(1):172–187. <https://doi.org/10.2337/db15-0445>.
- Mari A, Sallans WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4888–4894. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2460>.
- Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):517–533. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.07.005>.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:989–1001. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S37647>.
- Johns E, McKay G, Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol*. 2017;24(1). <https://doi.org/10.5837/bjc.2017.001>.
- Panda SP. Role of DPP4 and DPP4i in Glucose Homeostasis and Cardiorenal Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(2):179–187. <https://doi.org/10.2174/1871530322666220531123116>.
- Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):393–401. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.011>.
- 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>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ 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>.
- Lyu X, Zhu X, Zhao B, Du L, Chen D, Wang C et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7:44865. <https://doi.org/10.1038/srep44865>.
- Шестакова МВ, Шестакова ЕА, Качко ВА. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(2):49–60. <https://doi.org/10.14341/probl12273>.
- Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(2):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12273>.
- Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E, Carvalho E, Teixeira F, Fernandes R, Reis F. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A “Me Too” or “the Special One” Antidiabetic Class? *J Diabetes Res*. 2015;2015:806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>.
- Shabnam M, Uddin MM, Islam MK, Hossain T, Fattah SA. Prescribing Patterns of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type-2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Observational Study. *J Green Life Med Col*. 2022;7(2):61–67. Available at: https://www.researchgate.net/publication/388353453_Original_Article_on_DPP_IV_Inhibitor.
- Saisho Y. Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:229–243. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68564>.
- Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(15):2051–2072. <https://doi.org/10.2165/11205080-000000000-00000>.
- 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 LY. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(7):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>.
- 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>.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
- Фадеев ВВ. Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(12):6–14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14>.
- Fadeev VV. Results of the First Retrospective Study of Alogliptin Compared with Other Oral Hypoglycemic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Russia ARRIVAL. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(12):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14>.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
- LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa023>.
- 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>.
- Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim DJ, Kadir AA et al. 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. <https://doi.org/10.1111/dom.12875>.
- Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819844694. <https://doi.org/10.1177/2042018819844694>.
- Davies MJ, Drexel H, Jornayvaz FR, Pataky Z, Seferović PM, Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01575-9>.
- Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(6):601–608. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Бирюкова**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Бирюкова**

Написание текста – **Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**

Обзор литературы – **Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**

Анализ материала – **Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**

Редактирование – **Е.В. Бирюкова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Biryukova**

Study concept and design – **Elena V. Biryukova**

Text development – **Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**

Collection and processing of material – **Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**

Literature review – **Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**

Material analysis – **Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**

Editing – **Elena V. Biryukova**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; lena@obsudim.ru

Соловьева Инна Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заведующая отделением эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1; Inna.dell.85@mail.ru

Аверкова Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; irinadok@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; lena@obsudim.ru

Inna V. Solovyeva, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Head of the Endocrinology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Inna.dell.85@mail.ru

Irina A. Averkova, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; irinadok@mail.ru