

Фиксированные комбинации гипогликемических препаратов: возможности алоглиптина/пиоглитазона при сахарном диабете 2-го типа

О.И. Бутранова^{✉1}, С.К. Зырянов^{1,2}, А.Р. Мельникова¹, А.Е. Мацепуро¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, являющихся фактором риска возникновения широкого круга осложнений. Внедрение в клиническую практику подхода, состоящего в раннем назначении комбинированной сахароснижающей терапии, делает актуальным изучение доступных фиксированных комбинаций гипогликемических препаратов. Алоглиптин и пиоглитазон представляют интерес с точки зрения комплексного воздействия на организм пациента при их совместном использовании. Цель настоящего обзора – оценка преимуществ комбинации алоглиптина и пиоглитазона на основе анализа опубликованных данных фармакодинамики, фармакокинетики, эффективности и безопасности указанных препаратов.

Ключевые слова: фиксированная комбинация гипогликемических препаратов, сахарный диабет, алоглиптин, пиоглитазон, сердечно-сосудистое заболевание, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Бутранова О.И., Зырянов С.К., Мельникова А.Р., Мацепуро А.Е. Фиксированные комбинации гипогликемических препаратов: возможности алоглиптина/пиоглитазона при сахарном диабете 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(8):735–749. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203345

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs: potential of alogliptin/pioglitazone in type 2 diabetes mellitus: A review

Olga I. Butranova^{✉1}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Anna R. Melnikova¹, Anastasia E. Matsepuro¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases, which is a risk factor for a wide range of complications. The introduction of an approach consisting of early administration of combination hypoglycemic therapy into clinical practice makes it relevant to study available fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs. Alogliptin and pioglitazone are of interest in terms of their complex effect on the patient's organism. The purpose of this review is to assess the advantages of the combination of alogliptin and pioglitazone based on an analysis of published data on the pharmacodynamics, pharmacokinetics, efficacy and safety of these drugs.

Keywords: fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs, diabetes mellitus, alogliptin, pioglitazone, cardiovascular diseases, chronic kidney disease

For citation: Butranova OI, Zyryanov SK, Melnikova AR, Matsepuro AE. Fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs: potential of alogliptin/pioglitazone in type 2 diabetes mellitus: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):735–749. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203345

Введение

В современном мире приблизительно 1 взрослый человек из 10 страдает сахарным диабетом (СД): в 2021 г. общая численность пациентов (в возрасте от 20 до 79 лет) с установленным диагнозом составляла 537 млн человек, к 2045 г. данный показатель, по прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), может составить уже 783 млн [1]. Основной вклад в увеличение заболеваемости вносит СД 2-го типа (СД 2) – до 96% всех

случаев [1, 2]. По данным Федерального регистра СД на 01.01.2023, в России на диспансерном учете состояло более 4,9 млн пациентов, что соответствовало 3,31% населения страны, из них на долю СД 2 приходилось 4,58 млн (92,33%) [2]. Год спустя, по данным на 01.01.2024, число пациентов с СД 2 увеличилось почти на 5%, составив уже более 4,8 млн человек [3]. Широкое распространение СД 2 в популяции указывает на многогранность профиля пациентов: это обширная популяция больных старше 40 лет

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бутранова Ольга Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24

Мельникова Анна Романовна – студентка VI курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Мацепуро Анастасия Евгеньевна – студентка VI курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

[✉]Olga I. Butranova. E-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Anna R. Melnikova. ORCID: 0009-0002-1474-5014

Anastasia E. Matsepuro. ORCID: 0009-0000-1961-609X

(доля детей и подростков в РФ – примерно 0,028% [2], в международной практике – выше: например, по данным Великобритании, – 1,2% [4]), страдающих разнообразными хроническими патологиями, включая ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек [2, 5–7]. Недостижение целевых значений компенсации параметров углеводного обмена запускает порочный круг, приводящий к выраженным нарушениям со стороны практически всех органов и систем; одни из наиболее опасных наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой. Наблюдательное исследование длительностью 14 лет выявило увеличение риска фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) в 2 раза и более в присутствии таких факторов, как длительное течение СД 2 (в 2 раза), высокие показатели глюкозы крови натощак (в 2 раза), ожирение (в 2,2–2,3 раза), АГ (в 3,5 раза) [8].

В настоящее время в арсенале врача имеется широкий спектр гипогликемических препаратов (ГП), но для многих больных эффективный долгосрочный контроль гликемии по-прежнему остается недостижимой целью. В систематическом обзоре исследований (2020–2022 гг.) показано, что неудовлетворительный гликемический контроль демонстрируют от 45,2 до 93,0% пациентов с СД 2 [9]. На пути повышения выживаемости также остается много препятствий. По данным Федерального регистра сахарного диабета, от момента дебюта СД 2 до смерти в среднем проходит 11,8 года [2]. Так, за 23 млн человеко-лет наблюдений обнаружено, что 50-летний пациент с СД 2, диагностированным в возрасте 30 лет, умирает в среднем на 14 лет раньше, чем человек без диабета; если диагноз установлен в возрасте 40 лет – на 10 лет раньше, в 50 лет – на 6 лет [10].

Сложности ведения пациентов с СД 2 обусловлены множественным поражением органов и систем, что требует комплексного фармакологического воздействия. Общепринятая стратегия ведения пациентов с СД 2 предполагает как монотерапию, так и комбинации ГП при недостижении целевых показателей гликемии [11, 12]. Структура назначений ГП в России в 2018 г. на примере данных Регистра больных СД 2 Московской области свидетельствовала о преобладании «старых» препаратов: метформина (Мет; 69,3%) и производных сульфонилмочевины (ПСМ; 51,3%) [13]. Широкое использование последних, в свою очередь, связано с риском гипогликемических осложнений и не является оптимальным с учетом существования более безопасных и эффективных альтернатив [14]. Более современные ГП, в частности ингибиторы дицептидилпептидазы (ДПП)-4 (иДПП-4), получали 7,3% пациентов с СД 2 [13]. В 2020 г. на фармацевтическом рынке РФ сохранялись лидирующие позиции монопрепаратов Мет и ПСМ, но уже на фоне выраженного роста затрат на такие группы, как аналоги и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (в 10 раз – с 2016 по 2020 г.), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (в 9,5 раза) и иДПП-4 (в 2,1 раза) [15].

Оптимальный подход к ведению пациентов с СД 2 в настоящее время состоит в назначении ГП, способных одновременно как обеспечивать эффективный гликемический контроль, так и снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов благодаря плейотропным органопротекторным эффектам [11, 16]. Актуальная тенденция сахароснижающей терапии (ССТ) – раннее включение комбинаций ГП различных механизмов действия, что позволяет влиять одновременно на разные мишени, обеспечивая контроль параметров углеводного обмена,

профилактику развития осложнений СД 2 и благотворное воздействие на типичные сопутствующие заболевания [17, 18]. Результаты международного исследования VERIFY (254 клинических центра, 34 страны) легли в основу свидетельств высокой эффективности ранней интенсификации фармакотерапии СД 2 путем использования комбинированной ССТ [19]. Интерпретация российскими экспертами данных, полученных в ходе указанного исследования, позволяет говорить о пользе назначения комбинированной ССТ в качестве старта ведения пациентов с СД 2 в присутствии множественных факторов риска неблагоприятных СССР [20]. Оценка динамики назначений комбинаций двух сахароснижающих препаратов (ССП) с 2017 по 2022 г. в РФ обнаружила рост доли с 25,8% в 2017 г. до 30% – в 2022 г., трех СПП – с 1,3 до 5,8% [2].

В отношении комбинированной ССТ необходимо отметить такое актуальное направление, как использование фиксированных комбинаций ГП (ФКГП), позволяющих значительно повысить приверженность пациентов лечению, снизить расходы на фармакотерапию и улучшить клинические исходы [21, 22]. Одной из последних ФКГП является комбинация иДПП-4 алоглиптина (Ало) и тиазолидиндиона пиоглитазона (Пио).

Цель обзора – оценка эффективности и безопасности применения данной комбинации у пациентов с СД 2. Исследование представлено в 2 частях: 1-я – литературный обзор современных данных о фармакодинамике, фармакокинетике и результатах клинического применения Ало и Пио в отдельности, 2-я – систематический обзор работ, включающих клинические исследования эффективности и безопасности комбинации данных препаратов.

Ало и Пио: основные фармакологические характеристики, позволяющие комплексно влиять на организм пациента с СД

Алоглиптин

Ало – иДПП-4, использующийся в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям у взрослых пациентов с СД 2, а также в составе комбинированной ССТ [11, 23, 24]. Содержание циркулирующей формы ДПП-4 повышает на фоне увеличения доли жировой ткани (в том числе при стеатогепатозе) и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Подавление фермента ДПП-4 приводит к увеличению длительности циркуляции эндогенных инкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида), способствующих повышению секреции собственного инсулина, в итоге улучшаются показатели как постпрандиальной, так и тощаковой гликемии, а также отмечаются дополнительные эффекты. Исследования показали, что введение Ало вызывает быстрое ингибирование ДПП-4 как у взрослых с СД 2, так и у детей (от 10 лет и старше): пик отмечается через 2–4 ч и характеризуется угнетением более 80% активности фермента, при этом через 24 ч величина подавления сохраняется на уровне 50% [25], а через 14 дней приема может достигать 99% [26]. Среди всех иДПП-4 именно Ало обладает наибольшей селективностью: его IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) в отношении ДПП-4 составляет всего 5,3 нмоль, в то время как в случае таких родственных ферментов, как ДПП-8, ДПП-9, а также белка активации фибробластов, – 100 000 нмоль. Практическое отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ДПП-8 и ДПП-9 – важный плюс Ало, так как подавление функции указанных ферментов связано с провоспалительной ак-

тивностью [27]. Ало также, в отличие от линаглиптина, не угнетает М1-холинорецепторы и не вносит вклад в антихолинэргическую нагрузку [28].

Быстрое угнетение ДПП-4 под действием Ало соответствует его фармакокинетическим характеристикам: средние концентрации препарата в плазме достигают максимума через 2–4 ч и затем постепенно снижаются в течение 24 ч вне зависимости от дозы (12,5 и 25 мг) [25]. Гидрофильность – общая черта большинства иДПП, гематоэнцефалический барьер среди всех представителей преодолевает только саксаглиптин, что лежит в основе возможных нежелательных явлений (НЯ) данного препарата со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [28]. Объем распределения Ало достаточно велик, что является общей чертой группы иДПП-4, он составляет 581 ± 106 л. Для препарата характерно формирование высоких концентраций во внутренних органах [29]. Связывание с белками плазмы клинически не значимо ($\approx 20\%$). Метаболизму подвергается не более 20%, вовлеченные ферменты – изоформы цитохрома P450 (CYP) CYP2D6 и CYP3A4, что выгодно отличает Ало от саксаглиптина, в значительной степени метаболизирующегося под действием CYP3A4 и CYP3A5 [29]. Для Ало не характерны значимые лекарственные взаимодействия ни с индукторами, ни с ингибиторами цитохромов, сам он также не оказывает влияния на метаболизм других лекарственных средств. Выводится Ало преимущественно с мочой (76%), большей частью в неизменном виде, это отличает его от линаглиптина, 85% дозы которого выводится путем экскреции с желчью. У пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина – $\text{КК} \geq 60$ до < 90 мл/мин) коррекции дозы Ало не требуется. При умеренной почечной недостаточности ($\text{КК} \geq 30$ до < 60 мл/мин) суточная доза снижается до 12,5 мг, при тяжелой ($\text{КК} \geq 15$ до < 30 мл/мин) – до 6,25 мг, аналогичные рекомендации существуют для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ($\text{КК} < 15$ мл/мин) [30]. При гемодиализе в течение 3-часового сеанса удаляется только 7% Ало [30]. В целом иДПП-4 достаточно эффективны и безопасны при применении у пациентов, находящихся на гемодиализе [31–33], при этом среди всех представителей выгодно выделяются Ало и линаглиптин, которые можно назначать для любое время, так как они не фильтруются через мембрану диализатора (в отличие от ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, которые рекомендовано назначать в уменьшенной дозе именно после процедуры гемодиализа) [31].

Быстрое и устойчивое ингибирование ДПП-4 под действием Ало обеспечивает выраженный гипогликемический эффект. Первый масштабный метаанализ (2013 г., 10 исследований), продемонстрировал значительное снижение HbA_{1c} на фоне приема Ало в сравнении с контрольными группами: величина взвешенной средней разницы (BCR и CR) для дозы 12,5 мг составила $-0,81\%$ (95% доверительный интервал – ДИ $-1,11$ – $-0,51$; $p=0,00001$), для дозы 25 мг снижение было еще более выраженным (BCR $-0,98\%$, 95% ДИ $-1,30$ – $-0,66$) [34]. По данным обзора клинических исследований, использование Ало в качестве монотерапии сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} на $0,4$ – $1,0\%$ [35]. Наблюдательное проспективное исследование, проведенное в РФ (ENTIRE, 53 клинических центра, $n=1399$, длительность – 6 мес), продемонстрировало среднее снижение уровня HbA_{1c} на фоне приема Ало, равное $1,2 \pm 1,0\%$; более выраженное снижение было характерно для пациентов с

исходно более высоким значением (для группы с исходным $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$ снижение составило $2,5 \pm 1,4\%$). Достижение целевого показателя $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ отмечалось у 52% пациентов [36]. Сравнение гипогликемической активности Ало с Мет, прочими иДПП-4, глифлозинами и ПСМ обнаружило достоверное превосходство первого ГП ($p < 0,004$) в отношении таких показателей, как наибольшее среднее снижение уровня глюкозы в крови в любое время суток ($0,5$ ммоль/л против $0,14$, $0,34$, $0,2$, $0,26$ ммоль/л соответственно), наибольшее среднее снижение уровня HbA_{1c} ($0,8\%$ против $0,2$, $0,1$, $0,4$ и $0,6\%$ соответственно) и лучшее удержание гликемического контроля (85% пациентов с целевым HbA_{1c} к окончанию наблюдения против 67 , 64 , 38 и 63% соответственно). Выявленная частота ССС была минимальной в группе Ало, что выгодно отличало его от ряда других ССП [37].

Одним из первых масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке влияния Ало на риск ССС, было исследование EXAMINE (5380 пациентов с диагнозом СД 2 и недавно перенесенным острым коронарным синдромом разделены на группы, получавшие Ало или плацебо) [38]. Результаты не обнаружили значимых отличий в количестве и типе ССС между группами ($p=0,52$), хотя у пациентов, получавших плацебо, летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и летальные исходы в целом наблюдались чаще [38].

Одним из факторов риска таких ССС, как инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), является увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, обнаруживаемое чаще всего именно у пациентов с СД [39]. В метаанализе 2024 г. осуществлен парный сравнительный анализ способности различных ГП (Ало, эксенатида, ситаглиптина, глибенкламида, глимегирида, ипраглифлозина, тофоглифлозина, Мет, наттеглизида, пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, акарбозы, воглибозы) уменьшать толщину интима-медиа сонных артерий. Наилучшие результаты получены для 2 препаратов: эксенатида и Ало. При сравнении с глибенкламидом для первого из них CR составила $-0,23$ (95% ДИ $-0,39$ – $-0,08$), для второго CR была $-0,18$ (95% ДИ $-0,3$ – $-0,06$). В сравнении с тофоглифлозином аналогично превосходство обнаружили эксенатид и Ало (CR $-0,14$, 95% ДИ $-0,27$ – $-0,01$ и CR $-0,08$, 95% ДИ $-0,16$ – $-0,01$ соответственно) [40].

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему длительного применения Ало продемонстрирована в исследовании с периодом наблюдения 520 нед. Комбинированные ССС (смерть от любой причины, ИМ и инсульт) отмечены у $5,4\%$ в группе Ало и у $5,9\%$ – в группе традиционного лечения. Авторы обнаружили, что прием иДПП-4 до момента возникновения указанных ССС значительно снижал их частоту в сравнении с отсутствием приема ($5,8$ против $13,3$ на 1000 человеко-лет соответственно; $p=0,04$). Такие ССС, как ИБС (внезапная сердечная смерть, ИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии и процедура коронарной реваскуляризации), cerebrovasкулярные события (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и субарахноидальное кровоизлияние) и облитерирующий атеросклероз, зарегистрированы у $5,4\%$ пациентов в группе Ало и у $9,8\%$ – в группе традиционной ССТ. Включение в терапию иДПП-4 сопровождалось более низкой частотой комбинированных ССС (ИБС, cerebrovasкулярные события, облитерирующий атеросклероз плюс смерть по любой причине): $6,3\%$ против $12,3\%$;

* Alogliptin. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06203>.

нескорректированное отношение рисков (ОР) 0,46 (95% ДИ 0,19–1,14; $p=0,084$) [41].

Ряд работ демонстрировал настороженность в отношении применения иДПП-4 у пациентов с СН. Ретроспективный анализ данных госпитализаций, связанных с обострением СН (455 пациентов с СД 2), не обнаружил значимой разницы в частоте обострений среди пациентов, получавших Ало, и тех, кто ранее принимал саксаглиптин (менее 5% в обоих случаях) [42]. Более информативны результаты, полученные при анализе данных 2999 пациентов с СД 2 и различной фракцией выброса левого желудочка, получавших иДПП-4, включая Ало. Многофакторная регрессионная модель Кокса позволила обнаружить достоверное снижение сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН при приеме иДПП-4 у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ОР 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87; $p=0,002$). Дополнительный анализ показал большую пользу иДПП-4 у пациентов с исходно более высокой фракцией выброса левого желудочка [43]. В отношении рисков развития СН у пациентов с СД 2 важно отметить результаты анализа данных участников исследования ACCORD ($n=9208$, средний возраст – 63 года, 38% женщин), обнаружившие взаимосвязь между СН и гипогликемией. Лица с тяжелой гипогликемией в анамнезе имели на 68% более высокий ОР возникновения СН (ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,66) по сравнению с лицами без эпизодов гипогликемии [44]. Для Ало, как представителя иДПП-4, риск гипогликемии очень низок даже в случае комбинации с инсулинами (ОР 1,02, 95% ДИ 0,74–1,42) [45].

Комплексное улучшение параметров компенсации углеводного обмена, липидного профиля, значений артериального давления (АД) и массы тела пациентов с СД 2, получавших Ало, продемонстрировали результаты анализа подгрупп участников исследования ENTIRE. Основная выявленная авторами закономерность состояла в том, что наиболее значимые положительные изменения были характерны для лиц более молодого возраста с небольшой длительностью СД 2 и высоким исходным значением исследуемого показателя. У 74,7% пациентов снизились уровни как липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, среднее снижение – на $0,6\pm 0,6$ ммоль/л), так и триглицеридов – в среднем на $0,5\pm 0,5$ ммоль/л. У 59% отмечено снижение показателей: систолическое АД уменьшилось в среднем на $5,9\pm 0,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – на $2,7\pm 0,2$ мм рт. ст. [46].

Описанное выше комплексное действие Ало подтверждается результатами проспективного наблюдательного исследования, сравнивавшего эффекты приема трех различных иДПП-4 в течение 3 мес: Ало в дозе 12,5–25 мг в день ($n=55$), ситаглиптин – 25–50 мг в день ($n=49$) и тенеглиптин – 10–20 мг в день ($n=43$). Авторы определили, что Adipo-IR (индекс резистентности жировой ткани к инсулину) эквивалентен HOMA-IR (индексу гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину для метаболизма глюкозы) обнаружил максимальное снижение только в группе Ало ($-25,9\%$; $p<0,004$). Эта группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я включала пациентов со значительным снижением Adipo-IR ($-56,5\%$; $p<0,00001$, $n=28$), 2-я – с незначительным увеличением Adipo-IR ($19,1\%$; $p=0,055$, $n=27$). Дальнейший анализ выявил, что как тощаковая глюкоза, так и HbA_{1c} значимо снижались в обеих подгруппах. В 1-й группе также наблюдалось значительное снижение HOMA-R (Homeostasis Model Assessment-R), общего холестерина (ХС), триглицеридов, свободных жирных кислот и ряда других параметров липидного спектра. Во 2-й группе обнаружилось значительное снижение индек-

са количественной оценки инсулиновой чувствительности (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), ХС ЛПНП наряду с увеличением HOMA-R, инсулина, HOMA-B (Homeostasis Model Assessment-B), С-пептида и индекса иммунореактивности С-пептида [47].

Важный параметр действия ГП – влияние на массу тела. Ряд исследований продемонстрировал способность Ало уменьшать массу тела. Так, по результатам многоцентрового РКИ 2639 пациентов с СД 2, получавших Мет, включение в схемы ССТ Ало позволило достичь не только лучшей компенсации углеводного обмена, но и снижения массы тела (для дозы 12,5 мг – на 0,68 кг, для 25 мг – на 0,89 кг). При этом добавление глипизида, наоборот, сопровождалось средним увеличением массы тела на 0,95 кг [48]. В исследовании ENTIRE у 76,6% пациентов Ало приводил к значимому снижению массы тела: через 6 мес приема оно составило $2,6\pm 4,2$ кг. При этом чем больше было снижение HbA_{1c} в сравнении с исходным показателем, тем более выражено снижалась масса тела у пациентов [46].

Среди дополнительных эффектов Ало интересно отметить нейропротекцию. Опубликованы данные, раскрывающие ее механизмы: подавление сигнальных путей, вовлекающих толл-подобные рецепторы и NF-κB (нуклеарный фактор каппа-би), модуляцию экспрессии микроРНК-155/ супрессора сигнальной функции цитокина-1 и усиление сигнальной функции белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат/фосфорилированный элемент ответа циклического аденозинмонофосфата [49]. Для Ало в экспериментах также показана противосудорожная активность и способность предотвращать нейродегенеративные изменения гиппокампа [50]. В настоящее время Ало рассматривается в качестве перспективного инструмента лечения болезни Паркинсона [51, 52], результаты его применения у пациентов станут известны в 2025 г., когда ожидается публикация данных исследования Australian Parkinsons Mission [53].

Оценка безопасности Ало, выполненная в рамках многоцентрового РКИ I фазы, позволила выявить 36 НЯ, возникших у 43,5% пациентов, из них только 1 было серьезным (головная боль) [25]. Объединенный анализ исследований I и II фаз обнаружил, что назофарингит – наиболее распространенное НЯ применения Ало (6,1%), минимальная частота была характерна для гипогликемии (1,9%) [30]. Потребность в длительном приеме ГП делает актуальным такой аспект безопасности, как ассоциация препарата с канцерогенезом. В случае Ало проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии подобного риска (ОР 0,64, 95% ДИ 0,30–1,36; $p=0,24$) [41, 54], более того, для иДПП-4 в целом продемонстрировано снижение на 23% риска меланомы по сравнению с ПСМ (49,7 против 65,3 на 100 тыс. человеко-лет соответственно; ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,96) [55]. Так как популяция пациентов с СД 2 – это прежде всего пациенты пожилого и старческого возраста, важна оценка влияния ГП на риск переломов. Метаанализ 117 РКИ ($n=221\,364$) позволил выявить риски возникновения переломов у пациентов с СД 2 на фоне различной ССТ. В отношении иДПП-4 большинство представителей этой группы препаратов данный риск повышали трелаглиптин (ОР 3,51, 95% ДИ 1,58–13,70), омариглиптин (ОР 1,33, 95% ДИ 0,21–8,24), ситаглиптин (ОР 1,29, 95% ДИ 0,27–6,47), видаглиптин (ОР 1,17, 95% ДИ 0,23–6,16) и саксаглиптин (ОР 2,04, 95% ДИ 0,38–12,09). Однако такие препараты, как Ало (ОР 0,76, 95% ДИ 0,12–4,87) и линаглиптин (ОР 0,9, 95% ДИ 0,18–4,66), наоборот, обнаружили снижение риска переломов, что выгодно отличает их в ряду иДПП-4 [56].

Пиоглитазон

Пио является одним из основных ГП, повышающих чувствительность к инсулину за счет агонизма по отношению к рецепторам, активируемым пролифераторами пероксисом (PPAR) γ [11, 24, 57]. PPAR γ – ядерные факторы транскрипции, модулирующие пути метаболизма жиров и глюкозы, определяющие уровень чувствительности к инсулину, а также задействованные в реализации воспалительного ответа. Активация PPAR γ под действием Пио приводит к выраженному повышению чувствительности к инсулину клеток скелетной мускулатуры, жировой ткани и гепатоцитов. Наоборот, угнетение функции данных рецепторов на уровне адипоцитов – один из основных факторов инсулинорезистентности. Лептин, резистин и фактор некроза опухоли α – адипокины, вносящие вклад как в реакции воспаления, так и в прогрессирование инсулинорезистентности. Пио подавляет образование указанных адипокинов в жировой ткани, а также усиливает образование адипонектина, фактора окисления жирных кислот, повышающего чувствительность к инсулину. В итоге наблюдается угнетение глюконеогенеза в печени на фоне усиленного захвата глюкозы клетками скелетной мускулатуры. Механизм действия Пио позволяет эффективно снижать уровень гликемии путем повышения чувствительности инсулиновых рецепторов мышечной и жировой ткани, а также и снижения продукции глюкозы печенью. Помимо гипогликемического эффекта Пио характеризуется способностью вызывать дополнительные фармакодинамические эффекты со стороны многих органов и систем, благотворно воздействующих на течение СД 2, риск его осложнений и типичные сопутствующие заболевания [57].

Пио – препарат для перорального приема 1 раз в сутки. Его биодоступность составляет 83% (не зависит от приема пищи), время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества – приблизительно 1,5 ч. Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 в печени, не оказывая на них ни ингибирующего, ни индуцирующего воздействия. Период полувыведения самого Пио составляет примерно 9 ч, но общая длительность гипогликемического действия значительно дольше, что связано с образованием 2 активных метаболитов. Наличие сопутствующих заболеваний, включая патологию почек и печени, а также изменения физиологии и биохимии, связанные со старением организма, не приводят к выраженным изменениям фармакокинетики Пио [58].

Гипогликемический эффект Пио может быть проиллюстрирован результатами метаанализа 16 исследований. В них обнаружено, что в сравнении с Мет Пио снижал уровень HbA_{1c} на 0,12% больше (95% ДИ -0,52–0,28; $p=0,57$) и имел эффективность, сопоставимую с ПСМ и иДПП-4. По сравнению с акарбозой Пио позволял достигнуть на 0,68% большее снижение HbA_{1c} (95% ДИ -1,13–0,23; $p=0,003$). Оценка величины снижения глюкозы крови натощак обнаружила большую эффективность Пио в сравнении с иДПП-4 (ВСР -0,38 ммоль/л, 95% ДИ -0,70–0,06; $p=0,02$) и акарбозой (ВСР -1,80, 95% ДИ -2,74–0,86; $p=0,0002$), а также Мет и ПСМ (ВСР 0,1, 95% ДИ -0,15–0,35; $p=0,44$ и ВСР -0,56, 95% ДИ -1,44–0,31; $p=0,21$ соответственно) [59]. Пио также обнаружил способность снижать риск развития СД 2 у лиц высокого риска (данные коокрановского обзора 27 РКИ, включавшего 4186 пациентов с гипергликемией без установленного диагноза СД 2) по сравнению с плацебо (низкая достоверность доказательств) и по сравнению с отсутствием вмешательства (средняя достоверность доказательств) [60].

Влияние на PPAR γ лежит в основе плейотропных эффектов Пио. Так, модификация продукции адипонектина, адипокинов, а также функции и формирования адипоцитов может влиять на перераспределение белой жировой ткани, что, в свою очередь, опосредует кардиометаболические эффекты Пио. Его прием в течение 16 нед приводил к значительному снижению объема висцерального жира на фоне повышения чувствительности к инсулину (41 участника, средний возраст 29 ± 6 лет, средний индекс массы тела – ИМТ $32,0\pm 1,7$ кг/м², содержание жира в организме – $44,0\pm 3,6\%$). Исследователи также обнаружили выраженное увеличение образования новых адипоцитов в подкожной жировой ткани бедренной области, но не в абдоминальной зоне [61]. Это важно для понимания возможной защитной роли Пио в отношении кардиометаболического здоровья пациентов (депо жировой ткани в нижней части тела имеет определенную протективную функцию в противовес негативному влиянию избытка жира в верхней половине туловища и висцерального жира). Способность Пио повышать уровень адипонектина подтвердили результаты метаанализа 5 РКИ: средний прирост уровня адипонектина составил 6,15 (95% ДИ 3,04–9,25; $p=0,0001$, доза 15 или 30 мг в день, период – от 12 до 24 нед), при этом Мет изменений данного показателя не вызывал (0,66, 95% ДИ -0,05–1,37; $p=0,07$, доза 500, 750 или 1000 мг в день, период – от 12 до 24 нед) [62]. В рамках указанной работы показатель НОМА-IR также обнаружил значительное снижение именно при применении Пио.

Пио способен улучшать состояние пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что проявляется в снижении выраженности явлений стеатоза [57]. Результаты проспективного когортного исследования длительностью 3 года (126 пациентов с НАЖБП, получавших Пио в дозе 15–30 мг в день) продемонстрировали положительный ответ у 83,3% (снижение уровня аланин-аминотрансферазы – АЛТ). Женский пол (отношение шансов – ОШ 4,514; $p=0,023$) и высокие исходные уровни АЛТ (ОШ 1,015; $p=0,046$, пороговое значение – 82 ЕД/л) определены как основные факторы, связанные с терапевтическим ответом. Среди пациентов с положительным ответом на Пио биохимические показатели и НОМА-IR улучшились от 6 до 24 мес после старта терапии [63].

Таким образом, можно отметить, что повышение экспрессии и работоспособности PPAR γ в адипоцитах, а также модуляция их дифференцировки и размножения под действием Пио обеспечивают защиту организма от инсулинорезистентности и ее отрицательных последствий, что актуально для пациентов с ожирением, НАЖБП, атеросклерозом и вносит вклад в улучшение кардиометаболических параметров здоровья [64].

Тиазолидиндионы традиционно ассоциируются с ухудшением течения/риском развития СН, что связано с задержкой жидкости на фоне их применения [65]. Известные доказательства отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему получены прежде всего для росиглитазона, о чем свидетельствуют результаты метаанализа 11 РКИ и 4 наблюдательных исследований, в которых показано значительное повышение риска СН у пациентов с СД 2 на фоне приема данного тиазолидиндиона [66]. Для Пио накоплено достаточно свидетельств, подтверждающих улучшение параметров функционирования сердечно-сосудистой системы [57, 67, 68]. Исследования продемонстрировали его способность снижать прогрессирование атеросклероза и риски рестеноза после имплантации коронарного стента, уменьшать скорость прогрессирования от персистирующей

Таблица 1. Оценка рисков ССС Пио по данным современных метаанализов
Table 1. Pio-associated cardiovascular events risk assessment according to modern meta-analyses

Параметр	Ссылка на источник					
	[71]	[74]	[75]	[76]	[77]	[78]
Риск серьезных ССС	Пациенты с предиабетом или резистентностью к инсулину: ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93); пациенты с СД 2: ОР 0,83 (95% ДИ 0,72–0,97)	ОШ 0,75 (95% ДИ 0,64–0,87; $p=0,0001$)	ОР 0,74 (95% ДИ 0,60–0,92)	ОР 0,8 (95% ДИ 0,7–0,9)	ОШ 0,86 (95% ДИ 0,75–0,98)	Пациенты с ССЗ в анамнезе: ОШ 0,84 (95% ДИ 0,72–0,99)
Риск ИМ	–	–	ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93)	Пациенты с историей ССЗ: ОР 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0; $p=0,023$)	–	–
Риск СН	ОР 1,32 (95% ДИ 1,14–1,54)	–	ОР 1,33 (95% ДИ 1,14–1,54)	–	ОШ 1,47 (95% ДИ 1,26–1,71)	ОШ 1,16 (95% ДИ 0,73–1,83)
Риск инсульта	–	Риск повторного инсульта: ОШ 0,68 (95% ДИ 0,50–0,92; $p=0,01$)	ОР 0,81 (95% ДИ 0,68–0,96)	Пациенты с историей ССЗ: ОР 0,8 (95% ДИ 0,7–1,0; $p=0,018$)	ОШ 0,77 (95% ДИ 0,60–0,99)	–

щей к постоянной форме фибрилляции предсердий [69]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благотворном влиянии Пио на электрофизиологию кардиомиоцитов, энергетический метаболизм, ишемически-реперфузионное повреждение, ремоделирование сердца, нейрогормональную активацию, легочное кровообращение и бивентрикулярные систоластические функции [69]. Лежащие в основе кардиопротективного действия Пио механизмы могут включать препятствование ремоделированию миокарда за счет улучшения функции эндотелия коронарных сосудов, уменьшения выраженности воспаления на уровне кардиомиоцитов и окружающих тканей, подавления пролиферации и фиброза. Важным аспектом действия Пио на сердце и сосуды также является его способность улучшать метаболизм жировой ткани и липидный спектр [69].

Клинические данные указывают на связь между применением Пио и снижением риска ИМ, ишемического инсульта, некоторые работы на фоне его применения обнаружили уменьшение риска смерти от всех причин [57, 70–72]. Несмотря на потенциальную задержку жидкости, Пио может способствовать снижению уровня АД (ВСР -1,05 мм рт. ст., 95% ДИ -4,29–2,19). Присутствует у него и определенное антиатерогенное действие, состоящее в улучшении липидного профиля: снижение уровня триглицеридов (ВСР -0,71 ммоль/л, 95% ДИ -1,70–0,28), повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ВСР 0,02 ммоль/л, 95% ДИ -0,06–0,10), о чем свидетельствуют результаты систематического обзора и метаанализа 16 РКИ [59]. Потенциальное гиполипидемическое действие Пио отличает его от росиглитазона, способного повышать уровень ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности [73]. Наиболее полная информация о влиянии Пио на сердечно-сосудистую систему представлена в результатах многих метаанализов, которые в целом демонстрируют его благоприятный профиль (табл. 1). В проанализированных работах показано, что прием Пио ассоциирован со сниже-

нием рисков серьезных ССС в целом, а также ИМ и инсульта в частности.

Как и иДПП-4, тиазолидиндионы могут оказывать нейрорепротекторное действие. Исследования продемонстрировали, что тиазолидиндионы не только стимулируют PPAR γ , но также ингибируют ACSL4 – ацил-KoA синтетазу жирных кислот с большой длиной цепи 4-го типа, что лежит в основе их способности уменьшать выраженность процессов ферроптоза нервных клеток (железозависимой гибели клеток вследствие накопления активных форм кислорода) [79]. Агонизм в отношении PPAR γ приводит к подавлению нейровоспаления несколькими путями, основной из которых – ингибирование активации MAPK (митогенактивируемой протеинкиназы), что, в свою очередь, приводит к угнетению транскрипции NF- κ B, AP-1 (активаторного белка 1), JAK/STAT (Янус-киназ/белков-передатчиков сигнала и активаторов транскрипции) и NFAT (нуклеарных факторов активированных Т-клеток) [79]. Клиническое значение указанных эффектов связано со снижением риска возникновения и прогрессирования деменции и болезни Альцгеймера на фоне приема Пио. В исследовании М. Непека и соавт. (2015 г.) показано, что длительный прием Пио приводил к 47% снижению риска возникновения деменции (145 928 пациентов, 633 418 человеко-лет выживаемости, возраст ≥ 60), при этом для росиглитазона значимых отличий не продемонстрировано [80]. У пожилых пациентов (≥ 65 лет) прием Пио в комбинации с Мет сопровождался более низким риском развития деменции в сравнении с лицами, получавшими Мет в сочетании с ПСМ (скорректированное ОШ 0,56, 95% ДИ 0,34–0,93), а также в сравнении с другими ССП [81]. О нейрорепротекторном действии Пио свидетельствует улучшение морфологической картины тканей гиппокампа и коры головного мозга в сочетании со снижением экспрессии фактора роста нервов (nerve growth factor), угнетением передачи сигналов с вовлечением mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) и подавлением экспрессии генов GLUT-1 и GLUT-3. Эти механизмы могут

Таблица 2. Сравнительные данные о безопасности Ало и Пио
Table 2. Comparative safety data for alogliptin and pioglitazone

Параметр	Ало	Пио
Динамика массы тела	Снижение: доза 12,5 мг – на 0,68 кг, доза 25 мг – на 0,89 кг [48]; снижение на 2,6±4,2 кг [46]	Увеличение: ОР 1,60, 95% ДИ 1,50–1,72 [71]
Периферические отеки	12,5 мг: ОР 0,80, 95% ДИ 0,37–1,72 [36]; 25 мг: ОР 0,98, 95% ДИ 0,60–1,61 [36]	ОР 2,21, 95% ДИ 1,48–3,31 [59] ОР 1,63, 95% ДИ 1,52–1,75 [71]
Переломы	Риски не выявлены	ОР 1,14, 95% ДИ 0,31–4,25 [56]
СН	Риски не выявлены	ОР 1,32, 95% ДИ 1,14–1,54 [71]
Гипогликемия	25 мг: ОР 0,97, 95% ДИ 0,23–4,01 [36]; 12,5 мг: ОР 0,87, 95% ДИ 0,20–3,69 [36]	ОР 0,51, 95% ДИ 0,33–0,80 [59]
АГ	25 мг: ОР 1,09, 95% ДИ 0,57–2,08 [36]; 12,5 мг: ОР 0,76, 95% ДИ 0,17–3,38 [36]	Не доступно ОР по АГ, но сердечно-сосудистые эффекты в целом благоприятны (см. табл. 1)
Прекращение приема вследствие нежелательных лекарственных реакций	12,5 мг: ОР 0,83, 95% ДИ 0,61–1,58; 25 мг: ОР 0,98, 95% ДИ 0,44–1,58 [36]	ОР 1,30, 95% ДИ 0,81–2,09 [89]

объяснять такой феномен, как уменьшение частоты судорожных припадков на фоне применения Пио [82]. Это отличает его от росиглитазона, для которого, наоборот, предполагается наличие просудорожной активности [83, 84].

Современные исследования раскрывают еще один аспект действия Пио, связанный с влиянием на опухолевые клетки. Агонизм в отношении PPARα и PPARγ способствует ингибированию процессов канцерогенеза, снижению пролиферации клеток, инициирующих метастазы, и ограничению ангиогенеза. В целом Пио обнаружил способность снижать степень агрессивности раковых клеток и риски возникновения метастазов [85]. Этот аспект важен, так как ранее рассматривался вопрос взаимосвязи между применением Пио и риском развития рака мочевого пузыря. В настоящее время имеется однозначный ответ на этот вопрос. Результаты метаанализа обнаружили, что среди пациентов-участников 11 обсервационных когортных исследований рак мочевого пузыря развился в 0,23% случаев (822 из 357 888 пациентов, подвергавшихся воздействию Пио), что не имело отличий от данных у пациентов, не получавших Пио, – 0,26% (7691 из 2 898 682). В 6 исследованиях «случай-контроль» рак мочевого пузыря развился у 0,28% (3219 из 1 146 916), модель случайных эффектов не показала значимой связи между использованием Пио или дозой Пио и риском развития рака [86].

СД 2 расценивают как болезнь, свойственную стареющему организму. Изучение фармакодинамики Пио в популяции лиц пожилого и старческого возраста позволило обнаружить эффективность в ряде случаев большую, чем у более молодых пациентов. Так, его прием (по сравнению с плацебо) сопровождался снижением заболеваемости СД 2 на 85% у пожилых против 69% – у более молодых пациентов. Улучшение функционирования β-клеток на фоне приема Пио также было более выражено у лиц пожилого и старческого возраста (на 35,0% против 26,7%). Аналогичные изменения отмечены и в отношении чувствительности к инсулину: у пожилых она увеличилась в 5,2 раза, у молодых – в 3,8 раза. Повышение уровня адипонектина у пожилых составило 22,9±3,2 мкг/мл, у более молодых пациентов – 12,7±1,4 мкг/мл. Типичный для тиазолидиндионов побочный эффект, состоящий в увеличении массы тела, был в большей степени характерен для более молодых лиц (3,6 кг против 3,1 кг; $p=0,061$), выраженного отрицательного действия на минеральную плотность костной ткани не обнаружено ни у молодых, ни у пожилых людей [87]. Некоторое повышение риска переломов у пожилых пациентов на фоне приема Пио продемонстрировал анализ национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (5,37% против 4,47% для других ССП, ОР 1,24, 95% ДИ 1,19–1,28), но в этом же исследовании авторы показали и значимые преимущества препарата: снижение частоты серьезных ССС (2,76% против 3,03%, ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95) и частоты впервые диагностированной деменции (1,32% против 1,46%, ОР 0,91, 95% ДИ 0,84–0,98) [88].

В отношении безопасности Пио показательные данные метаанализа 16 исследований, обнаружившие в качестве основного НЯ периферические отеки (ОР 2,21, 95% ДИ 1,48–3,31). Риск гипогликемии был определен как минимальный (ОР 0,51, 95% ДИ 0,33–0,80) [59]. Метаанализ 9 исследований также выявил периферические отеки как основное НЯ Пио (ОР 1,63, 95% ДИ 1,52–1,75), близкое значение получено для увеличения массы тела (ОР 1,60, 95% ДИ 1,50–1,72), меньшие – для перелома костей (ОР 1,52, 95% ДИ 1,17–1,99) и СН (ОР 1,32, 95% ДИ 1,14–1,54) [73]. Метаанализ 117 РКИ обнаружил, что риск переломов для росиглитазона превосходил таковой для Пио, хотя в обоих случаях он не был высоким (ОР 1,2, 95% ДИ 0,21–6,83 против ОР 1,14, 95% ДИ 0,31–4,25) [56].

В табл. 2 представлены сравнительные данные о безопасности Ало и Пио.

ФКГП: Ало плюс Пио

В основе возможности создания ФКГП, включающей Ало и Пио, лежит отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между данными препаратами. Исследование влияния Ало на фармакокинетику Пио и Пио на фармакокинетику Ало, проведенное А. Karim и соавт. (2009 г.), не обнаружило достоверных изменений с точки зрения диапазона значений биоэквивалентности (0,8–1,25) [90]. Биоэквивалентность ФКГП в сравнении с Ало и Пио, принимаемыми по отдельности, продемонстрирована в обзоре фармакокинетических исследований А. Scheen (2015 г.), свидетельствовавшем о близких данных величин максимальной и минимальной концентраций обоих препаратов [91]. Ало имеет низкий риск лекарственных взаимодействий, равно как и Пио, последний в

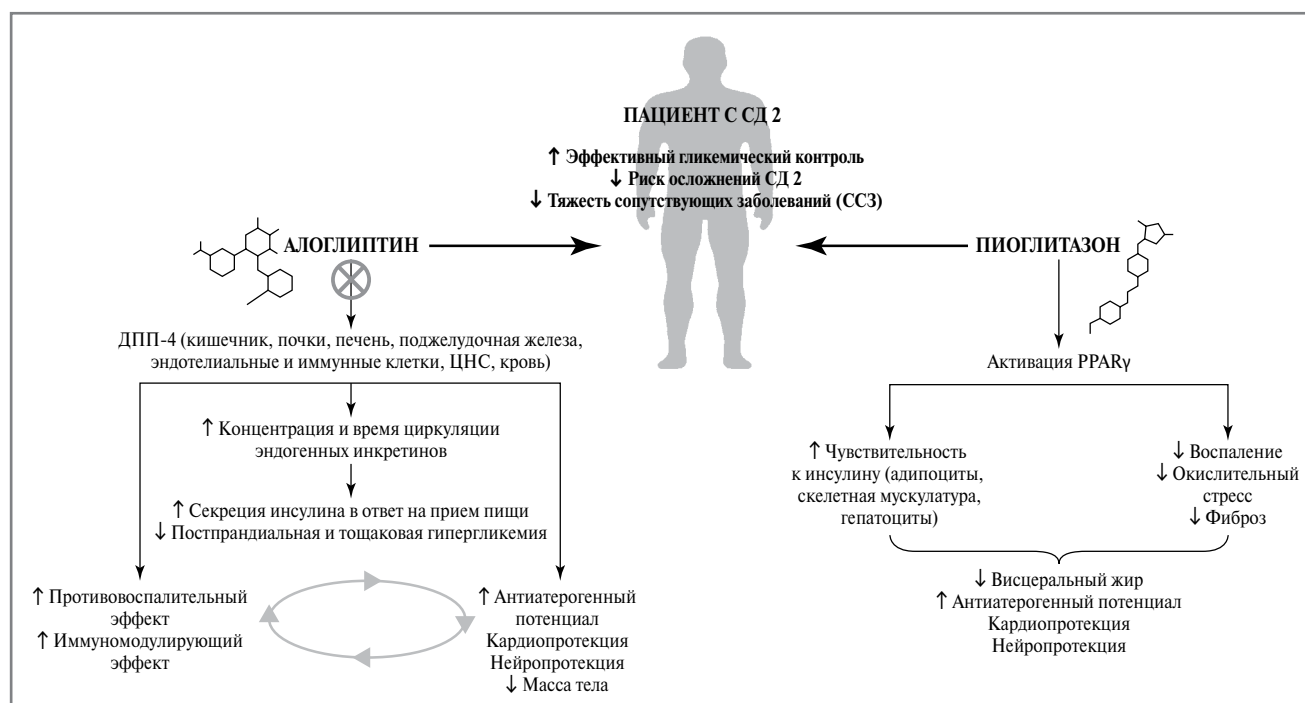


Рис. 1. Механизмы комплексного воздействия Ало и Пио на организм пациента с СД 2.

Fig. 1. Mechanisms of the complex effect of alogliptin and pioglitazone on the body of a patient with T2DM.

целом является привлекательным компонентом различных ФКГП [92]. Комбинации Пио с другими ГП обнаруживают дополнительные преимущества, в частности снижение массы тела и уменьшение риска СН по сравнению с монотерапией [93].

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что использование комбинации Ало и Пио обнаруживает не просто сумму эффектов 2 препаратов, но и их качественное изменение [94], что обеспечивает благоприятное воздействие на прогноз течения СД 2 и его осложнений [95]. На основании характеристик, приведенных ранее для Ало и Пио, можно обозначить основные направления комплексного благотворного воздействия ФКГП на течение СД 2, его осложнений, а также сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Для анализа актуальных научных данных, раскрывающих вопросы эффективности и безопасности ФКГП Ало плюс Пио, нами выполнен систематический обзор наукометрических баз данных с использованием методики PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses – «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов»). Поиск по ключевым словам («Fixed-dose [All Fields] AND combination[All Fields] AND alogliptin/pioglitazone[All Fields]») в базе данных The National Center for Biotechnology Information (PubMed) дал всего 162 результата. Осуществлен также поиск по ключевым словам «alogliptin[Supplementary Concept] OR «alogliptin[All Fields] AND («pioglitazone[Supplementary Concept] OR «pioglitazone[All Fields] OR «pioglitazone[MeSH Terms] OR «pioglitazone s[All Fields] OR «pioglitazones[All Fields]», он дал 80 результатов. В базе данных eLibrary.ru по поисковым терминам «фиксированная комбинация алоглиптин и пиоглитазон» выявлено 97 работ, по терминам «алоглиптин и пиоглитазон» – 324. Критерии включения в систематический обзор: клиническое исследование

эффективности и безопасности у пациентов с СД 2, доступ к полнотекстовой публикации, язык публикации – русский или английский. Критерии не включения – тезисы, клинико-экономический анализ, описание клинических случаев, любые иные типы публикаций за исключением результатов собственных клинических исследований. Итоговое исходное число работ составило 663. После удаления дубликатов и публикаций, не соответствующих установленным критериям, окончательное число публикаций, включенных в систематический обзор, стало равным 16.

Большая часть работ ($n=12$) посвящена эффективности и безопасности комбинированного назначения отдельных лекарственных форм, содержащих Ало и Пио, у пациентов с СД 2 и неудовлетворительным гликемическим контролем; в первую очередь мы рассмотрим именно эти исследования.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ($n=493$) оценивали эффективность добавления Ало 12,5 и 25 мг или плацебо к Пио. Результаты указали на наибольшее снижение HbA_{1c} (оценивали среднее, измеренное по методу наименьших квадратов) в случае комбинации Пио с Ало 25 мг (на 0,8%) и Пио с Ало 12,5 мг (0,66%), оба результата показали достоверное отличие при сравнении с монотерапией Пио. Обнаружено также, что доля пациентов, достигших $HbA_{1c} \leq 7\%$, была значительно выше в случае добавления Ало 12,5 мг (44,2%) или Ало 25 мг (49,2%). Авторы отметили, что комбинация с Ало позволила достоверно снизить частоту гипогликемии по сравнению с Пио в комбинации с плацебо (для Ало $\leq 25,0\%$, для плацебо и Пио – 44,4%; $p < 0,001$) [96].

В исследовании К. Kaku и соавт. (2011 г.) добавление к Пио Ало как в дозе 12,5 мг, так и 25 мг приводило к выраженному снижению HbA_{1c} (на 0,1 и 0,97% соответственно). Наблюдение в течение 52 нед указало на близкую эффективность обеих дозировок в отношении снижения тощаковой глюкозы и доли пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} . Анализ безопасности обнаружил, что

комбинация Ало и Пио сопровождалась меньшим числом побочных эффектов в сравнении с Пио и плацебо. Выявленная тенденция была особенно важна в отношении серьезных побочных эффектов (0,9% для Ало 12,5 мг и Пио, 1,8% – для Ало 25 мг плюс Пио и 4,3% – для Пио плюс плацебо) [97].

Близкие результаты продемонстрированы и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах, где сравнивали эффективность добавления Пио к Ало. На фоне включения Пио 15 и 30 мг наблюдалось выраженное снижение HbA_{1c} на 0,8 и 0,9% соответственно (максимальные изменения отмечены на 16-й неделе), уровня тощачевой глюкозы (на 1,3 и 1,7 ммоль/л соответственно) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 0,84 и 0,91 соответственно). Значимых отличий в частоте развития побочных эффектов авторы не выявили [98].

В РКИ, включавшем пациентов с плохо контролируемым СД 2, комбинация Ало и Пио более эффективно снижала HbA_{1c} в сравнении с монотерапией глимепиридом или Ало (снижение уровня HbA_{1c} на 24-й неделе составило $1,13 \pm 0,19\%$ против $0,66 \pm 0,18\%$ и $0,18 \pm 0,2\%$ соответственно). Комбинация Ало и Пио также обеспечивала значительное большее повышение уровня ХС ЛПВП на 12 и 24-й неделях в сравнении с монотерапией Ало и глимепиридом [99].

Комбинированная ССТ является основой ведения большинства пациентов с СД 2, в связи с чем интересны результаты добавления комбинации Ало и Пио к наиболее распространенным ГП. Оценка влияния плацебо, Ало и комбинации Ало плюс Пио на исходы пациентов с хорошим контролем СД 2 (недавний дебют в анамнезе) на фоне монотерапии Мет, ПСМ или глинидами (возраст – $59,1 \pm 6,3$ года, уровень HbA_{1c} – $6,7 \pm 0,1\%$) обнаружила наибольшее снижение HbA_{1c} именно при использовании комбинации Ало плюс Пио (на $0,9 \pm 0,1\%$), что сопровождалось значимым улучшением чувствительности β -клеток к глюкозе (на $58 \pm 18\%$). Комбинация Ало плюс Пио, по данным авторов, также значимо повышала уровень секреции инсулина натощак при фиксированном уровне глюкозы (на $35 \pm 19\%$), чего не наблюдалось при монотерапии Ало [100].

Препарат выбора в большинстве случаев заболевания СД 2 – Мет. РКИ, проведенное в Южной Корее, показало, что комбинация Ало плюс Пио обеспечивает наилучшую компенсацию параметров углеводного обмена у пациентов с СД 2, уже получающих высокие дозы Мет (≥ 1000 мг): через 24 нед приема снижение HbA_{1c} составило $1,38 \pm 0,08\%$. Двойная терапия была менее эффективной: в группе Ало плюс Мет HbA_{1c} снизился на $1,03 \pm 0,08\%$, в группе Пио плюс Мет – на $0,84 \pm 0,08\%$. Авторы отметили, что тройная терапия также сопровождалась наиболее выраженным снижением индекса НОМА-IR [101].

В исследовании J. Kim и соавт. (2020 г.) продемонстрировано преимущество тройной ССТ, представленной Мет, Ало и Пио. Авторы определили, что добавление Пио к комбинации Мет плюс Ало (длительность терапии – 26 нед), в отличие от глимепирида, сопровождается достоверно большим ($p < 0,001$) повышением чувствительности к инсулину и улучшением липидного спектра (увеличение содержания ХС ЛПВП) на фоне меньшего риска гипогликемий ($1,45\%$ против $21,21\%$; $p < 0,001$) и практически идентичной гипогликемической активности [102].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность включения Ало, Пио и их комбинаций в схемы ведения пациентов с СД 2, получавших монотера-

пию Мет (дозой ≥ 1500 мг) [103]. В результате обнаружено, что добавление комбинации Ало и Пио к Мет обеспечивало наибольшее снижение HbA_{1c} (среднее значение, определенное по методу наименьших квадратов): на $1,4 \pm 0,05\%$ для Ало 12,5 мг плюс Пио и Ало 25 мг плюс Пио в сравнении с $0,9 \pm 0,05\%$ для Пио. В отношении безопасности интересно отметить, что гипогликемия значительно реже встречалась у пациентов, получавших комбинированную терапию Ало плюс Пио (1,0% для Ало 12,5 мг плюс Пио, 1,5% – для Ало 25 мг плюс Пио и 2,1% – для Пио) [103].

Близкие результаты продемонстрированы в исследовании E. Bosi и соавт. (2011 г.), оценивавших эффективность добавления Ало 25 мг или Пио 15 мг в схему ведения пациентов с СД 2, уже получающих комбинацию Мет в максимальной дозе ≥ 1500 мг и Пио 30 мг [104]. Рандомизированное двойное слепое исследование показало наилучшие результаты в группе пациентов, получавших Мет, Пио 30 мг и Ало 25 мг в сравнении с Мет плюс Пио 45 мг (снижение HbA_{1c} от исходного на 52-й неделе $0,70\%$ против $0,29\%$; $p < 0,001$; тощачевой глюкозы на $0,8$ ммоль/л против $0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$). Значимых различий в частоте отдельных НЯ между группами не выявлено [104].

В отечественном открытом сравнительном проспективном нерандомизированном исследовании ($n=30$) пациентам с СД 2 и ожирением, получавшим Мет (средняя доза 200 мг/сут), назначена комбинация Ало 25 мг и Пио 30 мг. Через 6 мес терапии снижение тощачевой глюкозы составило $2,8$ ммоль/л, постприандальной гликемии – $1,9$ ммоль/л, HbA_{1c} – 2% . Достижение целевого уровня HbA_{1c} наблюдалось у 73% больных. В данном исследовании отмечено благотворное влияние комбинированной терапии на динамику массы тела пациентов (среднее снижение составило $2,5$ кг) и объем талии (уменьшение на $2,5$ см). Эти изменения сопровождалось улучшением показателей липидного профиля (снижением уровней ЛПНП на $0,7$ ммоль/л, триглицеридов – на $0,7$ ммоль/л). Результаты исследования указали на уменьшение выраженности висцерального ожирения (уменьшение индекса конусности на $4,4$, индекса накопления продуктов липидов – на 17 , отношения объема талии к росту – на $0,2$) [105].

Включение Ало в схемы терапии пациентов с СД 2, содержащие как Пио, так и Мет, сопровождается более выраженной положительной динамикой показателей углеводного обмена. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что комбинация Ало с Мет или Пио обеспечивала значительно большее снижение HbA_{1c} от исходного уровня к 16-й неделе по сравнению с плацебо (снижение на $0,69$ и $0,52\%$ соответственно). Результаты также обнаружили отсутствие увеличения массы тела на фоне терапии. Частота НЯ не имела значимых различий в группах Ало и плацебо [106].

Эффективность Ало плюс Пио у пациентов с СД 2, не получавших регулярной гипогликемической фармакотерапии, продемонстрирована в 26-недельном двойном слепом исследовании с параллельными группами ($n=655$), 4 группы: 1-я – 25 мг Ало, 2-я – 30 мг Пио, 3-я – 12,5 мг Ало + 30 мг Пио, 4-я – 25 мг Ало + 30 мг Пио. Включенные в исследование пациенты имели средний ИМТ примерно 31 кг/м², что свидетельствует об ожирении. Комбинация Ало 25 мг плюс Пио 30 мг оказалась оптимальной с точки зрения снижения уровня HbA_{1c} ($-1,7\%$ в сравнении с $0,9\%$ для Ало 25 мг, $1,15\%$ – для Пио 30 мг, $1,56\%$ – для Ало 12,5 мг плюс Пио 30 мг). Аналогично указанная комбинация обеспечивала наилучшее воздействие на уровень глюкозы натощак (снижение на $-2,8$ ммоль/л против $1,4$ ммоль/л для Ало 25 мг,

Таблица 3. Сравнительные преимущества Ало, Пио и их комбинации у пациентов с СД 2**Table 3. Comparative advantages of alogliptin, pioglitazone and their combinations in patients with T2DM**

Параметр	Ало	Пио	Ало + Пио
Гипогликемический эффект	↑Секреция и время циркуляции инсулина, ↓риск гипогликемии	↑Чувствительность к инсулину, ↓риск гипогликемии	Более эффективный и безопасный длительный гипогликемический контроль
Антиатерогенное действие	↓ЛПНП, ↓триглицериды	↑ЛПВП, ↓триглицериды	Более выраженное антиатерогенное действие, ↓общий ХС
Воздействие на жировую ткань и массу тела	↓Масса тела	↓Абдоминальный, висцеральный жир, ↑масса тела	Кардиометаболическая протекция, отсутствие набора массы тела
Влияние на ЦНС	↑Противосудорожная активность, противодействие нейродегенерации, потенциал в лечении болезни Паркинсона	↓Нейровоспаление, ↑противосудорожная активность, ↓риск деменции и болезни Альцгеймера	↑Нейропротекция, в особенности значимая для пожилых пациентов, потенциал в улучшении когнитивных функций
Применение при ХБП, в том числе при терминальных стадиях и гемодиализе	Возможно	Возможно улучшение исходов	↑Эффективность и безопасность ССТ при ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

2,1 ммоль/л – для Пио 30 мг, 2,7 ммоль/л – для Ало 12,5 мг плюс Пио 30 мг). Увеличение массы тела при этом составило приблизительно от 2,5 до 3 кг. Важно отметить, что в данном исследовании комбинация Ало 25 мг плюс Пио 30 мг помогла достичь значений $HbA_{1c} \leq 7\%$ у 2/3 пациентов (при среднем исходном значении приблизительно 8,8%) [107].

Далее мы рассмотрим работы, включавшие оценку именно ФКГП Ало плюс Пио ($n=4$). Для интерпретации данных об эффективности ФКГП в сравнении с комбинацией отдельных лекарственных форм Ало и Пио, принимаемых пациентом одновременно, важны результаты исследования К. Aoki и соавт. (2017 г.) [108]. Оценка уровня HbA_{1c} через 2, 4 и 6 мес после замены комбинации отдельных лекарственных форм на ФКГП обнаружила отсутствие отрицательной динамики, при этом опрос пациентов указал на выраженное повышение уровня их удовлетворенности фармакотерапией [108]. Еще в одном исследовании С. Aoki и соавт. того же года при переводе пациентов с СД 2 с терапии Пио на ФКГП Ало плюс Пио среднее снижение HbA_{1c} составило 1,4% (период приема – 16 нед), при переключении с Ало на аналогичную ФКГП – 0,9%. Дополнительно при использовании ФКГП авторы наблюдали уменьшение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, АЛТ и аспаратаминотрансферазы. Увеличения массы тела у пациентов не наблюдалось (исходное среднее значение $71,7 \pm 13,8$ кг, после лечения – $72,1 \pm 14,1$ кг; $p=0,5751$). Среди главных выводов, сделанных на основе данной работы, можно отметить то, что переключение больных СД 2 на терапию ФКГП Ало плюс Пио позволило улучшить показатели гликемического контроля вне зависимости от ИМТ, т.е. комбинация была высокоэффективной как у пациентов с ожирением, так и с низкой массой тела [109].

Отдельного внимания заслуживают результаты двухцентрового плацебо-контролируемого исследования (70 пациентов с СД 2), направленного на изучение влияния Ало, комбинации Пио и Ало не только на параметры углеводного обмена, но и на липиды крови. На 16-й неделе в группах Ало и Ало/Пио значительно снизился постпрандиальный уровень триглицеридов и хиломикронов,

что также сопровождалось улучшением гликемических параметров. В группе плацебо HbA_{1c} увеличился на 0,38%; в группе Ало снижение HbA_{1c} составило 0,39%, а в группе Ало/Пио – на 0,95%. Тошачковая глюкоза в группе плацебо увеличилась на 0,7 ммоль/л, снижение в группе Ало составило 0,9 ммоль/л, в группе Ало/Пио – на 2,1 ммоль/л. Статистически значимое снижение показателя НОМА-IR отмечено для комбинации Ало/Пио (на 3,06; $p=0,005$ по сравнению с группой Ало) [110].

Эффективность и безопасность перевода пациентов с отдельных лекарственных форм на ФКГП Ало плюс Пио оценивалась в двухэтапном исследовании К. Okamura и соавт. (2019 г.) [111]. Первый этап – добавление Пио 15 мг к иДПП-4 (которые пациенты ранее получали ≥ 1 мес). Вторым этапом (через 1–3 мес) – перевод пациентов на ФКГП Ало 25 мг плюс Пио 15 мг. Оценка через 3 мес после переключения на ФКГП обнаружила выраженное снижение HbA_{1c} (со среднего уровня $8,2 \pm 1,3\%$ на момент включения до $7,3 \pm 1,1\%$). Содержание триглицеридов снизилось (с 122 до 111 мг/дл), ЛПНП – не изменилось. Масса тела пациентов не претерпела изменений (исходно 68,4 кг, финальная точка – 68,0 кг). Уровень печеночных ферментов снизился в сравнении с исходным. Серьезных НЯ не обнаружено [111].

Проанализированные в рамках литературного обзора свойства Ало и Пио в отдельности, а также данные систематического обзора применения комбинации Ало плюс Пио позволяют определить наличие дополнительных преимуществ комбинации в сравнении с монотерапией этими же ГП (табл. 3).

Закключение

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики Ало и Пио делают их комбинацию эффективным инструментом, позволяющим достичь стабильной компенсации углеводного обмена на фоне низкого риска гипогликемии у различных категорий лиц с СД 2 как с длительным течением заболевания, так и с его недавним дебютом. Плейотропные эффекты обоих препаратов лежат в основе снижения рисков ССС и вносят вклад в улучшение отдаленных исходов у пациентов с СД 2

и ССЗ, а также хронической болезнью почек. Существование на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций ССП Ало плюс Пио позволяет минимизировать неудобства больных при необходимости приема препаратов в составе двойной и тройной ССТ, а также обеспечить высокий уровень безопасности и эффективности при их применении с различными ГП, прежде всего Мет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Нижфарм».

Conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Nizhpharm.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.И. Бу-

транова – концепция и дизайн работы, поиск источников, скрининг материалов, анализ данных, написание drafts статьи, итоговая переработка статьи; С.К. Зырянов – концепция и дизайн работы, анализ данных, итоговая переработка статьи; А.Р. Мельникова, А.Е. Мацепуро – поиск источников, скрининг источников.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.I. Butranova – concept and design of the work, search for sources, screening of materials, data analysis, writing the draft article, final revision of the article; S.K. Zyryanov – concept and design of the work, data analysis, final revision of the article; A.R. Melnikova, A.E. Matsepuro – search for sources, screening of sources.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Нижфарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company Nizhpharm. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
Ало – алоглиптин
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВСР – взвешенная средняя разница
ГП – гипогликемический препарат
ДИ – доверительный интервал
ДПП – дипептидилпептидаза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КК – клиренс креатинина
ЛПВП – липопротеид высокой плотности
ЛПНП – липопротеид низкой плотности
Мет – метформин
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЯ – нежелательное явление
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
Пио – пиоглитазон

ПСМ – производное сульфонилмочевины
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СН – сердечная недостаточность
СР – средняя разница
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССП – сахароснижающий препарат
ССС – сердечно-сосудистое событие
ССТ – сахароснижающая терапия
ФКГП – фиксированная комбинация гипогликемических препаратов
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
Adipo-IR (Adipose Insulin Resistance) – индекс резистентности жировой ткани к инсулину
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину для метаболизма глюкозы
PPAR – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 05.06.2025.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shetakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
- Регистр сахарного диабета. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Ссылка активна на 05.06.2025 [Registr sakharnogo diabeta. Available at: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
- Misra S, Holman N, Barron E, et al. Characteristics and care of young people with type 2 diabetes included in the national diabetes audit datasets for England. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14940. DOI:10.1111/dme.14940
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3696 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
- Анциферов М.Б., Котенко О.Н., Кобалава Ж.Д., и др. Оценка распространенности хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024;27(3):204-13 [Antsiferov MB, Kotenko ON, Kobalava ZD, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes admitted to multidisciplinary hospitals: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes mellitus*. 2024;27(3):204-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13146

7. Анциферов М.Б., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю., и др. Оценка распространенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024;27(1):4-14 [Antsiferov MB, Kobalava ZhD, Demidova TY, et al. Prevalence of heart failure among hospitalized patient with T2D: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):4-14 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13124
8. Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Шетинина А.О., и др. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3822 [Rymar OD, Shcherbakova LV, Shchetinina AO, et al. Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3822 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3822
9. Bin Rakhis SA Sr, AlDuwayhis NM, Aleid N, et al. Glycemic control for type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(6):e26180. DOI:10.7759/cureus.26180
10. Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 Million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(10):731-42. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00223-1
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-231 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
12. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М., и др. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь легка». *Сахарный диабет*. 2019;22(2):115-26 [Motkova SI, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application "Life is easy" programme in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):115-26 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM1000
13. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древал А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):206-16 [Misnikova IV, Kovaleva YuA, Isakov MA, Dreval AV. The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):206-16 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM10084
14. Друк И.В., Снарская Д.И., Горощенко О.И. Потенциальная избыточность терапии сахарного диабета 2 типа в реальной клинической практике: данные регистра Омской области. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):100-10 [Druk IV, Snarskaya DI, Goroshchenya OI. Potential overtreatment of type 2 diabetes therapy in real clinical practice: Omsk Oblast Register data. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):100-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12469
15. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Крысанов И.С., и др. Характеристики закупок сахароснижающих лекарственных средств в коммерческом секторе в динамике за 2016–2020 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):50-60 [Kurkin DV, Makarova EV, Krysanov IS, et al. Characteristics of purchases of hypoglycemic agents in pharmacy retail sector in 2016–2020 years dynamics. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):50-60 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13200
16. Khunti K, Zaccardi F, Amod A, et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia*. 2025;68(1):17-28. DOI:10.1007/s00125-024-06254-w
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S158-78. DOI:10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024;47(7):1238. DOI:10.2337/dc24-er07a
18. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S140-57. DOI:10.2337/dc23-S009
19. Matthews D, Del Prato S, Mohan V, et al. Insights from VERIFY: Early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2465-76. DOI:10.1007/s13300-020-00926-7
20. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., 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):106-10 [Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, 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. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):106-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12404
21. Kalra S, Das AK, Priya G, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(11):5450-7. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_843_20
22. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Долгичинский совет*. 2022;16(23):199-204 [Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Meditinskiy Sovet = Medical Council*. 2022;16(23):199-204 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204
23. Ndefo UA, Okoli O, Erowele G. Alogliptin: A new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(2):103-9. DOI:10.2146/ajhp130131
24. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Сахароснижающие средства в гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Zyrianov SK, Butranova OI. *Sakharosnizhaiushchie sredstva v geriatrii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
25. Dudkowski C, Tsai M, Liu J, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alogliptin in children, adolescents, and adults with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):279-88. DOI:10.1007/s00228-016-2175-1
26. Covington P, Christopher R, Davenport M, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30(3):499-512. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.03.004
27. Okondo MC, Johnson DC, Sridharan R, et al. DPP8 and DPP9 inhibition induces pro-caspase-1-dependent monocyte and macrophage pyroptosis. *Nat Chem Biol*. 2017;13:46-53. DOI:10.1038/nchembio.2229
28. Jones L, Jones AM. Suspected adverse drug reactions of the type 2 antidiabetic drug class dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i): Can polypharmacology help explain? *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(6):e01029. DOI:10.1002/prp2.1029
29. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14. DOI:10.1007/BF03261927
30. Kaku K, Kisanuki K, Shibata M, Oohira T. Benefit-Risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2019;42(11):1311-27. DOI:10.1007/s40264-019-00857-8
31. Лобанова К.Г., Северина А.С., Мартынов С.А., и др. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):124-34 [Lobanova KG, Severina AS, Martinov SA, et al. Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh)*. 2019;91(10):124-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000352
32. Park SH, Nam JY, Han E, et al. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4543. DOI:10.1097/MD.0000000000000453
33. Nakamura Y, Hasegawa H, Tsuji M, et al. Diabetes therapies in hemodialysis patients: Dipeptidase-4 inhibitors. *World J Diabetes*. 2015;6(6):840-9. DOI:10.4239/wjd.v6.i6.840
34. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:9. DOI:10.1186/1472-6823-13-9

35. Marino AB, Cole SW. Alogliptin: Safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015;28(1):99-106. DOI:10.1177/0897190014522063
36. Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. *РМЖ.* 2019;8(1):3-10 [Shestakova MV, Kachko VA. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Russian Medical Journal.* 2019;27(8-1):3-10 (in Russian)].
37. Фадеев В.В. 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 [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. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2023;19(12):6-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14
38. Cavender MA, White WB, Liu Y, 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):1022-7. DOI:10.1002/clc.22960
39. Mancheva M, Paljoskovska Jordanova S, Bosevski M. Carotid intima media thickness is in a relation to risk factors for coronary artery disease. *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(4):11-6. DOI:10.33529/ANGIO2020412
40. Lv Q, Yang Y, Lv Y, et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1403606. DOI:10.3389/fendo.2024.1403606
41. Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Long-term efficacy and safety of early alogliptin initiation in subjects with type 2 diabetes: An extension of the SPEAD-A study. *Sci Rep.* 2023;13(1):14649. DOI:10.1038/s41598-023-41036-1
42. Layman SN, Elliott WV, Neu DW, et al. Alogliptin and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Pharm Pract.* 2024;37(2):410-4. DOI:10.1177/08971900221135656
43. Enzan N, Matsushima S, Kaku H, et al. Beneficial effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction and diabetes. *JACC Asia.* 2023;3(1):93-104. DOI:10.1016/j.jacasi.2022.09.015
44. Echouffo-Tcheugui JB, Kaze AD, Fonarow GC, Dagogo-Jack S. Severe hypoglycemia and incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e955-62. DOI:10.1210/clinem/dgab794
45. Shibuki K, Shimada S, Aoyama T. Meta-analysis of 11 heterogeneous studies regarding dipeptidyl peptidase 4 inhibitor add-on therapy for type 2 diabetes mellitus patients treated with insulin. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6321826. DOI:10.1155/2020/6321826
46. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(2):49-60 [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. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):49-60 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12273
47. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, et al. Alogliptin: A DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(7):947-59. DOI:10.1007/s00228-023-03506-3
48. 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):1239-46. DOI:10.1111/dom.12377
49. El-Sahar AE, Shiha NA, El Sayed NS, Ahmed LA. Alogliptin attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice through modulation of TLR4/MYD88/NF- κ B and miRNA-155/SOCS-1 signaling pathways. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(2):158-69. DOI:10.1093/ijnp/pyaa078
50. El-Sayed SS, Ali SO, Ibrahim WW. Potential neuroprotective and autophagy-enhancing effects of alogliptin on lithium/pilocarpine-induced seizures in rats: Targeting the AMPK/SIRT1/Nrf2 axis. *Life Sci.* 2024;352:122917. DOI:10.1016/j.lfs.2024.122917
51. Safar MM, Abdelkader NF, Ramadan E, et al. Novel mechanistic insights towards the repositioning of alogliptin in Parkinson's disease. *Life Sci.* 2021;287:120132. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120132
52. Dhureja M, Deshmukh R. Impact of alogliptin on lipopolysaccharide-induced experimental Parkinson's disease: Unrevealing neurochemical and histopathological alterations in rodents. *Eur J Pharmacol.* 2024;975:176635. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176635
53. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2024 Update. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(5):899-912. DOI:10.3233/JPD-240272
54. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: A 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001787. DOI:10.1136/bmjdr-2020-001787
55. Pradhan R, Yu OHY, Platt RW, Azoulay L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes: A UK population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(6):e003550. DOI:10.1136/bmjdr-2023-003550
56. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, et al. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:735824. DOI:10.3389/fendo.2021.735824
57. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., и др. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):504-13 [Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, et al. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):504-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12859
58. Christensen ML, Meibohm B, Capparelli EV, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pioglitazone in adolescents with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(10):1137-44. DOI:10.1177/0091270005279578
59. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and safety of pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):5389. DOI:10.1038/s41598-019-41854-2
60. Ipsen EO, Madsen KS, Chi Y, et al. Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD013516. DOI:10.1002/14651858.CD013516.pub2
61. White U, Fitch MD, Beyl RA, et al. Adipose depot-specific effects of 16 weeks of pioglitazone on in vivo adipogenesis in women with obesity: A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2021;64(1):159-67. DOI:10.1007/s00125-020-05281-7
62. Arbas R, Dayrit SA, Dimalanta A, et al. A meta-analysis of randomized clinical trials on the effect of metformin vs. pioglitazone monotherapy on plasma adiponectin levels among patients with diabetes mellitus. *Egypt J Intern Med.* 2024;36:5. DOI:10.1186/s43162-023-00269-2
63. Chang ML, Tai J, Cheng JS, et al. Factors associated with treatment responses to pioglitazone in patients with steatotic liver disease: A 3-year prospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(7):2969-78. DOI:10.1111/dom.15622
64. Choi SS, Park J, Choi JH. Revisiting PPAR γ as a target for the treatment of metabolic disorders. *BMB Rep.* 2014;47(11):599-608. DOI:10.5483/bmbrep.2014.47.11.174
65. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):23-35 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (Part 1: The urgency of the problem, the prevalence, the effect of certain groups of drugs on the risk of development/progression heart failure). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):23-35 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35
66. Cheng D, Gao H, Li W. Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events – A systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2018;69(4):381-94. DOI:10.5603/EPa.2018.0036

67. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиопротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;(10):10-21 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(10):10-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21
68. Аметов А.С., Пьяных О.П., Вовк П.С. Перспективы применения пиоглитазона в профилактике и терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):56-63 [Ametov AS, Pyanykh OP, Vovk PS. Benefits for pioglitazone in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):56-63 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-2-56-63
69. 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. DOI:10.1186/s12933-021-01294-7
70. Yen FS, Wang HC, Pan CW, et al. Pioglitazone exposure reduced the risk of all-cause mortality in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz026. DOI:10.1210/clinem/dgz026
71. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013927
72. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: The forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151. DOI:10.1007/s11892-019-1270-y
73. Lu Y, Ma D, Xu W, et al. Effect and cardiovascular safety of adding rosiglitazone to insulin therapy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2015;6(1):78-86. DOI:10.1111/jdi.12246
74. Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(2):388-93. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013977
75. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. DOI:10.1186/s12933-017-0617-4
76. Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz252. DOI:10.1210/clinem/dgz252
77. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781. DOI:10.1038/s41598-020-72967-8
78. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, et al.; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effects of pioglitazone on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):529-36. DOI:10.1016/j.numecd.2021.12.006
79. Yang J, Shi X, Wang Y, et al. Multi-target neuroprotection of thiazolidinediones on Alzheimer's disease via neuroinflammation and ferroptosis. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(3):927-45. DOI:10.3233/JAD-230593
80. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol*. 2015;78(2):284-94. DOI:10.1002/ana.24439
81. Lu CH, Yang CY, Li CY, et al. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: A population-based longitudinal study. *Diabetologia*. 2018;61(3):562-73. DOI:10.1007/s00125-017-4499-5
82. Megiri N, Mostafa YM, Ahmed A, et al. Pioglitazone ameliorates hippocampal neurodegeneration, disturbances in glucose metabolism and AKT/mTOR signaling pathways in pentyleneetetrazole-kindled mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(9):1113. DOI:10.3390/ph15091113
83. Lee HM, Hahn SJ, Choi BH. The antidiabetic drug rosiglitazone blocks Kv1.5 potassium channels in an open state. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022;26(2):135-44. DOI:10.4196/kjpp.2022.26.2.135
84. Lee HM, Yoon SH, Kim MG, et al. Effects of rosiglitazone, an antidiabetic drug, on Kv3.1 channels. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2023;27(1):95-103. DOI:10.4196/kjpp.2023.27.1.95
85. Harrer DC, Lüke F, Pukrop T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone for rescuing relapsed or refractory neoplasias by unlocking phenotypic plasticity. *Front Oncol*. 2024;13:1289222. DOI:10.3389/fonc.2023.1289222
86. Davidson MB, Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:102-10. DOI:10.1016/j.diabres.2017.11.002
87. Espinoza SE, Wang CP, Tripathy D, et al. Pioglitazone is equally effective for diabetes prevention in older versus younger adults with impaired glucose tolerance. *Age (Dordr)*. 2016;38(5-6):485-93. DOI:10.1007/s11357-016-9946-6
88. Yen CL, Wu CY, Tsai CY, et al. Pioglitazone reduces cardiovascular events and dementia but increases bone fracture in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A national cohort study. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(7):2721-33. DOI:10.18632/aging.204643
89. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:615409. DOI:10.3389/fendo.2021.615409. Corrigendum: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;13:840299. DOI:10.3389/fendo.2022.840299
90. Karim A, Laurent A, Munsaka M, et al. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: Pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(10):1210-9. DOI:10.1177/0091270009338938
91. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):1005-20. DOI:10.1517/17425255.2015.1041499
92. Hwang I, Kim Y, Yoo H, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between evogliptin and pioglitazone in healthy male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4493-502. DOI:10.2147/DDDT.S275336
93. Anson M, Henney AE, Zhao SS, et al. Effect of combination pioglitazone with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists on outcomes in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and real-world study from an international federated database. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2606-23. DOI:10.1111/dom.15576
94. 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. DOI:10.1080/14656566.2021.1985465
95. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Жаркова П.О. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021;4:39-48 [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 Russian)]. DOI:10.47407/ef2021.2.4.0048
96. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al.; Alogliptin Study 009 Group. 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):2361-71. DOI:10.1185/03007990903156111
97. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1028-35. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x
98. Kaku K, Katou M, Igeta M, et al. Efficacy and safety of pioglitazone added to alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, comparative study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1198-201. DOI:10.1111/dom.12555
99. Kim HJ, Jeong IK, Hur KY, et al. Comparison of efficacy of glimepiride, alogliptin, and alogliptin-pioglitazone as the initial periods of therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: An open-label, multicenter, randomized, controlled study. *Diabetes Metab J*. 2022;46(5):689-700. DOI:10.4093/dmj.2021.0183

100. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565-74. DOI:10.1530/EJE-13-0639
101. Park JY, Lee J, Choi YH, et al. Efficacy and safety of alogliptin-pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus poorly controlled with metformin: A multicenter, double-blind randomized trial. *Diabetes Metab J*. 2024;48(5):915-28. DOI:10.4093/dmj.2023.0259
102. Kim JM, Kim SS, Kim JH, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus glimepiride after metformin and alogliptin combination therapy: A randomized, open-label, multicenter, parallel-controlled study. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):67-77. DOI:10.4093/dmj.2018.0274
103. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-22. DOI:10.1210/jc.2011-2243
104. 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):1088-96. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x
105. Поздняк А.О., Елсукова О.С., Никитина Е.А. Влияние фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона на факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Практическая медицина*. 2024;22(3):63-7 [Pozdnyak AO, Elsukova OS, Nikitina EA. Effect of a fixed combination of alogliptin and pioglitazone on risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Practical Medicine*. 2024;22(3):63-7 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2024-3-63-67
106. Pan C, Han P, Ji Q, 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):386-95. DOI:10.1111/1753-0407.12425
107. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406-8. DOI:10.2337/dc10-0159
108. Aoki K, Nagakura M, Taguri M, et al. Effect of switching from an anti-diabetic loose dose combination to a fixed dose combination regimen at equivalent dosage for 6 months on glycemic control in Japanese Patients with type 2 diabetes: A pilot study. *J Clin Med Res*. 2017;9(8):719-24. DOI:10.14740/jocmr3067w
109. Aoki C, Suzuki K, Kuroda H, et al. Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci*. 2017;79(1):9-16. DOI:10.18999/nagjms.79.1.9
110. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, 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):915-25. DOI:10.1007/s00125-011-2447-3
111. Okamura K, Shirai K, Miyazaki M, et al. Investigation of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor/thiazolidinedione combination drug for patients with type 2 diabetes and poor glycemic control: Difficulty with patient enrollment. *J Clin Med Res*. 2019;11(2):89-97. DOI:10.14740/jocmr3558

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2025



OMNIDOCTOR.RU