

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© М.В. Шестакова<sup>1</sup>, М.Б. Анциферов<sup>2</sup>, А.С. Аметов<sup>3</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>4</sup>, А.М. Мкртумян<sup>5</sup>, Н.А. Петунина<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>5</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

<sup>6</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

В основе гипергликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2) лежат три основных механизма: инсулинорезистентность, прогрессирующая дисфункция  $\beta$ -клеток и избыточная продукция глюкозы печенью. Манифестации СД2, как правило, предшествует длительный период инсулинорезистентности. Назначение сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза, обеспечивает эффективное устойчивое снижение гликемии. На сегодняшний день в клинической практике используются разные комбинации сахароснижающих препаратов, выбор которых определяется особенностями течения диабета у пациента, наличием сопутствующих заболеваний и осложнений диабета, а также доминирующей клинической проблемой. В настоящей резолюции представлено заключение совета экспертов по возможности применения комбинации алоглиптина и пиоглитазона у пациентов с СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; алоглиптин; пиоглитазон; фиксированная комбинация

## POSSIBILITIES OF APPLICATION A FIXED COMBINATION OF ALOGLIPTIN AND PIOGLITAZONE FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

© Marina V. Shestakova<sup>1</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>2</sup>, Alexander S. Ametov<sup>3</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Demidova<sup>4</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>5</sup>, Nina A. Petunina<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>5</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Hyperglycemia in T2DM is based on three main mechanisms: insulin resistance, progressive  $\beta$ -cell dysfunction, and excess glucose production by the liver.

The onset of T2DM is usually preceded by a long period of insulin resistance. Prescribing sugar drugs that affect different links of pathogenesis, reducing a steady decrease in glycemia. To date, in clinical practice, various combinations of hypoglycemic drugs are used, the choice of which is determined by the characteristics of the course of diabetes in the patient, the presence of concomitant diseases and complications of diabetes, as well as the dominant clinical problem. This resolution provides an expert council opinion on the feasibility of using a combination of alogliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; alogliptin; pioglitazone; fixed combination

### ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Основная цель заседания — обсудить перспективы применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ее преимуществ и возможных ограничений для назначения.

### РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Число людей с СД во всем мире за последние годы увеличилось в 4 раза, при этом более 90% всех случа-

ев составляет СД2 [1]. Среди всех сахароснижающих препаратов на инсулинорезистентность оказывают влияние бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон), однако это влияние реализуется различными механизмами. Агонисты PPAR-гамма-рецепторов, в частности пиоглитазон, являются единственным классом препаратов, которые влияют на восстановление субстрата инсулинового рецептора. Пиоглитазон — это сахароснижающий препарат, который при наличии инсулинорезистентности увеличивает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, тем самым подавляя глюконеогенез в печени и увеличивая

утилизацию глюкозы жировой и мышечной тканью [2]. Пиоглитазон обеспечивает устойчивое долгосрочное снижение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на 0,5–1,4% [3, 4].

Кроме устойчивого сахароснижающего действия, пиоглитазон характеризуется кардиопротективными эффектами. В исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) добавление пиоглитазона к проводимой терапии привело к незначимому в сравнении с плацебо снижению относительного риска (ОР) первичной комбинированной конечной точки (смертности от всех причин, инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома, кардинальных вмешательств, инсульта, ампутаций и реваскуляризации сосудов ног) на 10% [5]. Однако было отмечено значимое снижение риска развития вторичной конечной точки на 16%: смертности от всех причин, ИМ и инсульта (ОР 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,98;  $p=0,027$ ) [6]. Кроме того, в *post hoc* анализе исследования PROactive было показано значимое снижение риска повторного ИМ — на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99;  $P=0,045$ ) и инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,85;  $P=0,009$ ) [7, 8].

Согласно результатам метаанализа Lincoff A.M. и соавт., пиоглитазон снижал частоту повторных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,92), ИМ (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93) или инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96;  $I^2=0\%$ ). В то же время пиоглитазон не снижал смертность от всех причин (ОР 0,94; 95% ДИ 0,81–1,08), тогда как терапия пиоглитазоном была связана с повышенным риском сердечной недостаточности (СН) (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14–1,54) [9].

Особого внимания заслуживают данные о снижении риска развития инсульта в исследовании IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke). В данном исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью без СД, ранее перенесших инсульт, снижение риска фатального и нефатального инсульта или ИМ составило 24% ( $P<0,007$ ) [10]. При повторном анализе результатов IRIS было показано, что терапия пиоглитазоном сопровождалась снижением риска острого коронарного синдрома (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94;  $P=0,02$ ) [11]. Кроме того, отмечено значимое снижение риска развития ИМ 1-го типа (ИМ с подъемом сегмента ST) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,96) и риска крупноочагового ИМ (тропонин  $>100$ )  $>50\%$  снижения ОР ( $P<0,02$ ) [11].

Основным барьером для назначения тиазолидиндионов является ОР развития СН в группе пациентов, недавно перенесших острый ИМ, имеющих сочетанную патологию почек, отечный синдром и находящихся на инсулинотерапии. Риск СН на терапии росиглитазоном и пиоглитазоном разный: на росиглитазоне ОР составляет 2,41 (95% ДИ 1,61–3,61), на терапии пиоглитазоном — 1,32 (95% ДИ 1,04–1,68) [12]. В исследовании PROactive частота госпитализаций по поводу СН была выше в группе терапии пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо (5,7% по сравнению с 4,1%) [12]. Но в обоих случаях анализ когорты больных, у которых развилась СН, показал, что не происходит увеличения смертности, сопряженной с СН. Вместе с тем, по данным исследования PROactive, общая смертность была ниже в группе больных, получавших пиоглитазон, в сравнении

с получавшими плацебо, несмотря на увеличение частоты развития СН и тяжелое течение СН, смертность в этой группе больных оказалась меньше [13].

Еще один важный аспект терапии тиазолидиндионами — это возможная прибавка массы тела. Увеличение массы тела носит, как правило, умеренный характер и может быть связано с двумя причинами — задержкой жидкости и увеличением подкожного жира. Это отличается от ситуации, когда прибавка веса происходит за счет висцеральной жировой ткани с точки зрения более благоприятного метаболического профиля. Задержка жидкости с формированием отека происходит вследствие двух механизмов: периферической вазодилатации и увеличения реабсорбции Na в собирательных трубочках нефрона (активация эпителиальных натриевых каналов ENaC). Частота развития отеков при монотерапии тиазолидиндионами составляет в среднем 3–5%, зависит от используемой дозы, а также совместного применения инсулина или препаратов сульфонилмочевины (СМ), которые вызывают увеличение частоты данного нежелательного явления. Дополнительное назначение тиазидных или калийсберегающих диуретиков снижает частоту развития отека на фоне терапии тиазолидиндионами, а также нивелирует дополнительное увеличение объема внеклеточной жидкости и снижение гематокрита. При развитии выраженных периферических отеков или сильном увеличении веса суточная доза препарата должна быть уменьшена [13].

Пиоглитазон, наряду с улучшением чувствительности тканей к инсулину, и прежде всего на уровне жировой ткани, положительно влияет на липотоксичность, улучшает липидный спектр крови, оказывает прямое антиатерогенное действие на артериальную стенку, улучшает эндотелиальную функцию, снижает провоспалительные и некоторые антифибринолитические факторы (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), PAI-1 и т.д.), оказывает протективное действие в отношении функции  $\beta$ -клеток, улучшая способность миокарда к утилизации глюкозы, что отражается на функциональном состоянии миокарда, влияет положительно на диастолическую функцию [14].

Учитывая высокую частоту назначения комбинированной сахароснижающей терапии при СД2, следует рассмотреть возможность совместного использования тиазолидиндионов и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Алоглиптин относится к классу иДПП-4. Препараты из группы иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, в результате чего не разрушаются эндогенные инкретины, их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз, особенно после пищевой нагрузки. Таким образом, проявляются все основные эффекты, свойственные глюкагоноподобному пептиду-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона, которое уменьшает продукцию глюкозы печенью. Ингибиторы ДПП-4 обеспечивают снижение гликемии постпрандиально и натощак, их сахароснижающий эффект составляет примерно 0,5–1,0% [3].

Таким образом, комбинация пиоглитазона и иДПП-4 воздействует на разные звенья патогенеза СД2 за счет усиления секреции инсулина и подавления глюкагона, улучшения инкретиновых эффектов в кишечнике,

увеличения опосредованного инсулином поглощения глюкозы в периферических тканях, снижения липолиза и подавления глюконеогенеза.

### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПИОГЛИТАЗОНА В КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА

С целью изучения эффективности и безопасности комбинации алоглиптина и пиоглитазона было проведено несколько крупных проспективных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании Rosenstock J. и соавт. (2010 г.) 655 пациентов с СД2 без сахароснижающей терапии и с уровнем  $HbA_{1c}$  7,5–11% (средний  $HbA_{1c}$  исходно 8,8%) были рандомизированы в группу монотерапии алоглиптином 25 мг, пиоглитазоном 30 мг, комбинацией алоглиптина 12,5 мг и пиоглитазона 30 мг, комбинацией алоглиптина 25 мг + пиоглитазона 30 мг. На комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг к 26-й неделе снижение  $HbA_{1c}$  составило в среднем 1,7%, что было статистически более значимым по сравнению с монотерапией алоглиптином или пиоглитазоном. Большинство пациентов на комбинации алоглиптина 25 мг + пиоглитазон 30 мг (63%) достигли  $HbA_{1c} < 7\%$ . В целом переносимость и отдельных препаратов, и их комбинаций была хорошей. Не было зарегистрировано ни одного случая СН за период наблюдения [15].

В исследование, проведенное Bosi E. и соавт. (2011 г.), были включены 803 пациента с СД2, получавших метформин в дозе  $\geq 1500$  мг + пиоглитазон 30 мг. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе им добавили алоглиптин 25 мг, во 2-й — увеличили пиоглитазон до 45 мг. Добавление алоглиптина 25 мг к комбинации метформин + пиоглитазон обеспечивало значимо более выраженное снижение  $HbA_{1c}$  к 52-й неделе [динамика в сравнении с исходным, метод наименьших квадратов,  $-0,70$  по сравнению с  $-0,29\%$ ;  $p < 0,001$ ] по сравнению с увеличением дозы пиоглитазона [16].

Еще в одно исследование, проведенное DeFronzo R.A. и соавт. (2012 г.), были включены пациенты с СД2 на монотерапии метформином в дозе  $\geq 1500$  мг. 1554 пациента были разделены на 12 групп: плацебо, алоглиптин 12,5 и 25 мг, пиоглитазон 15, 30 и 45 мг, комбинация алоглиптина 12,5 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг), комбинации алоглиптина 25 мг с разными дозами пиоглитазона (15, 30, 45 мг). Снижение уровня  $HbA_{1c}$ , а также глюкозы плазмы натощак при добавлении комбинации алоглиптина и пиоглитазона было более выраженным в сравнении с монотерапией пиоглитазоном. В среднем добавление алоглиптина 25 и пиоглитазона 30 мг привело к снижению  $HbA_{1c}$  на 1,4%. Помимо этого, в ходе исследования было установлено, что добавление комбинации пиоглитазона и алоглиптина сопровождалось более выраженным улучшением соотношения проинсулин/инсулин, а также улучшением функции  $\beta$ -клеток в модели НОМА- $\beta$  [17]. Частота нежелательных явлений была сходной между монотерапией пиоглитазоном и комбинацией алоглиптин + пиоглитазон. Прибавка массы тела отмечена у 2,8% и 2,3%, отеки — у 2,6% и 3,6% пациентов в группе монотерапии пиоглитазоном и в группе комбинации алоглиптин + пиоглитазон соот-

ветственно [17]. Таким образом, комбинированная терапия алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг обеспечивала эффективное устойчивое снижение  $HbA_{1c}$ .

В проведенном 16-недельном исследовании с участием 71 пациента с СД2 с хорошим гликемическим контролем ( $HbA_{1c}$   $6,7 \pm 0,1\%$ ), получавших алоглиптин 25 мг и пиоглитазон 30 мг или монотерапию алоглиптином 25 мг или плацебо, изучали влияние этих препаратов на функцию  $\beta$ -клеток [18]. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном приводила к значимому повышению чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе, а также повышению уровня секреции инсулина натощак (в сравнении с плацебо;  $P=0,001$ ), тогда как монотерапия алоглиптином сопровождалась умеренным улучшением функции  $\beta$ -клеток [18].

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АЛОГЛИПТИН + ПИОГЛИТАЗОН

СД2 — прогрессирующее заболевание, и пациентам со временем требуется интенсификация терапии: перевод с монотерапии на двух-, трехкомпонентную терапию, назначение инсулинотерапии. С учетом механизма действия препаратов, входящих в состав фиксированной комбинации, — иДПП-4 (алоглиптина) и тиазолидиниона (пиоглитазона), назначение данного препарата возможно вне зависимости от длительности СД2. В то же время пациенты, дебют СД2 у которых был менее 5 лет, могут получить максимальную выгоду, поскольку у них сохранена функциональная активность  $\beta$ -клеток. Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона может быть рекомендована пациентам в дебюте СД2 и в первые годы заболевания, особенно пациентам с инсулинорезистентностью, при условии сохранной функции почек и отсутствия хронической СН. Кроме того, пациенты с СД2 и перенесенным инсультом могут рассматриваться в качестве приоритетных, независимо от длительности диабета.

Назначение комбинированной терапии алоглиптин + пиоглитазон целесообразно при отсутствии противопоказаний к назначению и показаний к инсулинотерапии; при непереносимости метформина и наличии потребности в стартовой комбинированной терапии; при монотерапии метформином в случае, если уровень гликированного гемоглобина превышает целевой более чем на 1,0%; при замене комбинации иДПП-4 + метформин на алоглиптин + пиоглитазон + метформин в случае неэффективности первой. В случае риска гипогликемии назначение возможно при переводе с комбинации производные сульфонилмочевины (в особенности — в субмаксимальной и максимальной дозе) + метформин на комбинацию алоглиптин + пиоглитазон и метформин.

Кроме того, при назначении комбинированной терапии алоглиптин + пиоглитазон возможны все комбинации, обозначенные в Алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов как целесообразные, в частности, с ингибиторами натрийглюкозного котранспортера-2, в случае неэффективности моно- или комбинированной терапии (в виде трехкомпонентной терапии) [3].

Назначение дозы пиоглитазона 15 или 30 мг для комбинации алоглиптин + пиоглитазон зависит от гликемии натощак, уровня  $HbA_{1c}$ , степени инсулинорезистентности

(НОМА-R), целевого значения  $HbA_{1c}$  предполагаемого варианта достижения цели (двух- или трехкомпонентная терапия), необходимости ограничить риски побочных эффектов. Вероятно, использование дозы 30 мг принесет больше пользы, так как профили безопасности пиоглитазона в обеих дозах схожи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы все больше внимания уделяется раннему назначению комбинированной сахароснижающей терапии для лечения СД2. В настоящее время доступно достаточно большое количество комбинаций препаратов. Вместе с тем предпочтительнее использовать при лечении пациентов с СД2 комбинации препаратов, которые могут воздействовать на большую часть звеньев патогенеза СД2, способствовать сохранению функции  $\beta$ -клеток, а также обладать кардиопротективными свойствами.

Как было показано, пиоглитазон оказывает устойчивое сахароснижающее действие, обладает плейотропным эффектом в отношении множества кардиоваскулярных факторов риска, а также способствует сохранению функции  $\beta$ -клеток. Алоглиптин также обеспечивает устойчивое сахароснижающее действие и безопасен в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром. Алоглиптин также имеет положительное воздействие на функцию  $\beta$ -клеток, что подтверждает целесообразность использования комбинации этих препаратов.

Применение комбинации алоглиптина и пиоглитазона, особенно на ранних стадиях СД2, оправдано с точки зрения патогенеза заболевания, поскольку механизм действия обоих препаратов обеспечивает устойчивое взаимодополняющее сахароснижающее действие, а также потенциальное кардиопротективное влияние при благоприятном профиле безопасности и переносимости.

Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона может быть рекомендована пациентам с СД2 независимо от длительности заболевания при отсутствии противопоказаний, что позволит повысить приверженность пациентов к терапии, а также снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи принимали участие в работе экспертов по возможности применения комбинации алоглиптина и пиоглитазона для пациентов с СД2, который проводился при поддержке АО "Нижфарм", входящее в группу компаний STADA AG, и результаты которого легли в основу этой статьи.

**Финансирование работы.** Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке АО «Нижфарм».

**Участие авторов.** Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: What has changed over the decade? *Ter Arkh.* 2019;91(10):4-13. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
2. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, et al. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2006;66(1):85-109. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200666010-00005>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
4. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):544-550. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.544>
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitAzone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
6. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem.* 2007;50(10):2297-2300. doi: <https://doi.org/10.1021/jm070104l>
7. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772-1780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>
8. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865-73. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>
9. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc.* 2007;298(10):1180-1188. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
10. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
11. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation.* 2017;135(20):1882-1893. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863>
12. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370(9593):1129-1136. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
13. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: Glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care.* 2013;36(2):S162. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2003>
14. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1530-1536. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>
15. 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):2406-2408. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>

16. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(12):1088-1096. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>
17. 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):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2243>
18. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565-574. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., проф., академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: [antsiferov@rambler.ru](mailto:antsiferov@rambler.ru)

**Аметов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: [alexander.ametov@gmail.com](mailto:alexander.ametov@gmail.com)

**Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: [galstyangagik964@gmail.com](mailto:galstyangagik964@gmail.com)

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

**Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А. Возможности применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в условиях современной парадигмы лечения сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 193-197. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12757>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Mkrtyumyan AM, Petunina NA. Possibilities of application a fixed combination of alogliptin and pioglitazone for type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):193-197. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12757>