А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Е.В. ДОСКИНА, к.м.н.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КАРДИОБЕЗОПАСНОСТЬ АЛОГЛИПТИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Согласно данным IDF (2016), 1 из 11 взрослых болен сахарным диабетом (СД). Общее число больных СД составляет 415 млн человек. К 2040 г., по прогнозам аналитиков Международной диабетологической федерации, численность больных увеличится и данным заболеванием будет страдать 1 из 10 жителей. Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постпрандиально, HbA1c) в пределах целевых значений. Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства. В основе выбора – пациентоориентированный подход, базирующийся на эффективности и безопасности препаратов. На основании многочисленных клинических исследований доказана эффективность и безопасность алоглиптина в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы ДПП4, алоглиптин, кардиобезопасность, эффективность.

A.S. AMETOV, MD, Prof., E.V. DOSKINA, PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow MODERN POSSIBILITIES OF THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS. EFFECTIVENESS AND CARDIOSAFETY OF ALOGLIPTIN FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

According to the IDF (2016) 1 of 11 adult patients suffers from diabetes mellitus (DM). The total number of diabetic patients is 415 million. By 2040, according to analysts of the International Diabetes Federation, the number of the sick increases and the disease will affect 1 in 10 people. It is extremely important to maintain all indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose and postprandial, HbA1c) within the target values. Currently existing recommendations are not obligatory and do not give the strict guidance on the priority use of a group of hypoglycemic drugs and other drugs. The choice of patient-orientated approach, based on the effectiveness and safety of drugs. On the basis of numerous clinical studies have proven the effectiveness and safety of Alogliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, inhibitors DPP 4, alogliptin, cardioesophageal, efficiency.

огласно данным Международной диабетологической федерации (IDF) (2016 г.) [1], 1 из 11 взрослых болен сахарным диабетом (СД). Общее число больных СД составляет 415 млн человек. К 2040 г., по прогнозам аналитиков IDF (1), численность больных увеличится и данным заболеванием будет страдать 1 из 10 жителей. Таким образом, распространенность диабета приобретает масштабы пандемии. В 2013 г. от причин, ассоциированных с СД, в мире умерло 5,1 млн человек [2], однако, по данным International Diabetes Federation 2016 г., каждые 6 с погибает пациент с СД.

В России на (1 января 2015 г.) заболеваемость СД составила примерно 4,1 млн человек, однако, по неофициальным оценкам, она приблизилась к значениям более 9-10 млн человек, данные на 01.01.2016 представлены в таблице 1. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа (около 90% от общего числа больных в России).

Снижение качества жизни и высокая смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль.

Согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» [4] выбор целевых значений гликемии должен быть индивидуализирован, но базироваться на следующих показателях:

- Возраст пациента
- Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ)
- Наличие осложнений
- Степень риска развития тяжелых гипогликемических состояний

На основании данных показателей разработан алгоритм (табл. 2) индивидуализации выбора целевых значений гликемии [4].

Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постпрандиально, HbA1c) в пределах целевых значений (табл. 3).

Для этих целей в настоящее время применяются препараты следующих групп [4]:

- Сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина
- Глиниды также оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина
- Бигуаниды снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани

Таблица 1. Данные Государственного регистра на 01.01.2016 [3]

Возрастная категория	СД 1-го типа	СД 2-го типа	Другие типы СД
Дети	20 517	1 495	
Подростки	7 534	334	54 435
Взрослые	227 530	3 988 718	

- Тиазолидиндионы снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани.
- Ингибиторы α-глюкозидазы замедление всасывания углеводов в кишечнике.
- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, а также замедление опорожнения желудка, уменьшение потребления пищи, снижение массы тела.
- Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП4) глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью.
- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) - снижение реабсорбции глюкозы в почках, снижение массы тела, инсулиннезависимый механизм действия.
- Инсулины все механизмы, свойственные эндогенному инсулину.

Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства [4, 7]. В основе выбора пациентоориентированный подход [4, 8]. На выбор лекарственного препарата оказывают влияние в первую очередь эффективность и безопасность. В последние годы возрос научно-практический интерес к изучению роли инкретинов в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Таким образом, это является своеобразным защитным механизмом от развития гипогликемии. Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по особенностям фармакокинетики можно условно разделить на пептидомиметики и непептидомиметики. Все глиптины представляют собой конкурентные обратимые ингибиторы протеаз класса ДПП-4. Они уменьшают активность ДПП-4 в плазме на 70-90% в постоянном режиме в течение 24 ч с повышением уровней ГПП-1 (от 1,5 до 4 раз). Важно отметить, что препараты данной группы не проходят через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого влияния на

центры насыщения и в отличие от ГПП-1 агонистов не оказывают влияния на опорожнение желудка [9]. Фармакокинетические различия глиптинов, предположительно, отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Отличия также заключаются в терапевтических дозах и кратности дозирования препаратов этой группы. К числу ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных и активно применяемых в настоящее время в России. относятся: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Основными отличиями указанных препаратов друг от друга является:

- активность.
- селективность,
- биодоступность при пероральном приеме,
- период полураспада,
- связывание с белками плазмы крови.
- наличие активных или неактивных метаболитов,
- пути экскреции,
- возможности коррекции дозы при коморбидных состояниях или осложнениях сахарного диабета, например при почечной и/или печеночной недостаточности,
- потенциальные лекарственные взаимодействия.

Так, представитель класса иДПП4 – алоглиптин (Випидия) - является высокоселективным ингибитором ДПП4. Алоглиптин представляет собой производное пиримидиндиона. Он является высокоселективным глип-

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ менее 5 лет
Отсутствует риск тяжелых макро- сосудистых осложнений и/или риск тяжелых гипогликемий *	< 6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть риск развития тяжелых макро- сосудистых осложнений или риск развития тяжелых гипогликемий	<7,0%	<7,5:	<8,0%

Примечания. * Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются:

- Тяжелая гипогликемия в анамнезе
- Бессимптомные гипогликемии различного генеза
- Длительный стаж сахарного диабета
- Коморбидные состояния хроническая болезнь почек C3, деменция, нарушения когнитивных функций и т. д.

Соответствие целевых значений HbA1c с основными показателями углеводного обмена [4]

HbA1c, %	Глюкоза натощак, ммоль/л (определяется в плазме)	Глюкоза в плазме постпрандиально, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

тином со средним временем максимальной концентрации около 1-2 ч [10-12]. Его селективность в отношении данного фермента в 10 000 раз выше, чем к ДПП 8 и ДПП 9 [5, 6].

Основываясь на имеющихся данных, алоглиптин заявил о себе как о высокоэффективном препарате как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Так, в ряде исследований (часть из них двойные слепые плацебо-контролируемые) при сочетании алоглиптина с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и инсулином значительно улучшался гликемический контроль по сравнению с группами сравнения [13-16].

Важно отметить, что требования к современным сахароснижающим препаратам «ужесточаются» - они должны обладать многоплановым патогенетически обусловленным воздействием, с одной стороны, с другой - иметь хороший профиль безопасности. Это в первую очередь касается кардиологической безопасности.

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care). Основной его задачей было изучение влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа в возрасте старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15-90 дней до рандомизации. В исследовании приняло участие 5 380 пациентов из 49 стран. Первичными конечными точками была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [16, 17]. Анализ результатов, полученных в исследовании EXAMINE, доказал эффективность и кардиологическую безопасность алоглиптина у больных СД 2-го типа в сравнении с плацебо, в т. ч. у пациентов с очень высоким сердечнососудистым риском: частота развития событий первичной конечной точки (ПКТ) в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий), что ненамного отличалось от группы плацебо – 11,8% (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (puc. 1).

Крайне важно, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с алоглиптином, не отмечено отрицательной кардиальной динамики с ранее верифицированной сердечной недостаточностью. Это было также доказано посредством мониторирования концентрации NT-pro-BNP. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2001 г., для объективной оценки как диагностики, так и динамических изменений сердечной недостаточности необходимо определение данного показателя. Точки исследования - до начала терапии и через 6 месяцев. При анализе полученных результатов не отмечено статистически значимых изменений в сравнении с исходными значениями [16, 17].

Также изучалось влияние алоглиптина на массу тела и атерогенные фракции липопротеидов. Так, в 26-недельном исследовании III фазы у больных с лекарственнонаивным СД2 применение алоглиптина способствовало значительно более выраженному улучшению гликемического контроля по сравнению с группой плацебо. Отмечено достижение заданных целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA 1c < 6,5% или < 7%) у большего количества пациентов. Кроме того, не было статистически или клинически значимых изменений массы тела в обеих группах применения алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Отмечалось также значимое (р < 0,006) улучшение общего уровня холестерина в группах применения алоглиптина после 26 недель лечения [19].

В исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) также оценивалась сердечно-сосудистая безопасность и эффективность алоглиптина, применяемого в 2 дозировках. Дизайн исследования - многоцентровое двойное слепое активно контролируемое рандомизированное исследование до 104 недель лечения с участием 2 639 пациентов в возрасте 18-80 лет. В качестве терапии применялись стабильные дозы метформина в комбинации с однократным приемом алоглиптина 12,5 мг (n = 880), алоглиптина 25 мг один раз в день (n = 885) или глипизида 5 мг 1 раз в день, титруемого до максимальной дозы 20 мг (n = 874). Первичной конечной точкой в исследовании служило среднее изменение от исходного уровня HbA1c за 104 недели. При этом средний базовый уровень HbA1c составил 7,6%, а снижение НbA1с к 104-й неделе составило -0,68, -0,72 и -0,59% (для групп алоглиптина 12,5 и 25 мг и глипизида соответственно). Важно отметить, что обе дозы алоглиптина не уступали в эффективности глипизиду (р < 0,001), а алоглиптин 25 мг показал преимущество перед последним (р = 0,010). Концентрация глюкозы в плазме крови натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л

> у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно, и увеличилась на 0,30 ммоль/л у получавших глипизид (р < 0,001 для обоих сравнений с глипизидом). Таким образом, эффективность алоглиптина не вызывает сомнений.

> Среднее изменение веса составило -0,68, -0,89 и +0,95 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно (р < 0,001 для обоих сравнений с глипизидом).

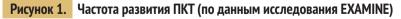




Рисунок 2. Дизайн и частота развития ПКТ в исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)



Важным показателем безопасности является наличие/ отсутствие гипогликемических состояний. Так, у 23,2% пациентов, получавших терапию глипизидом, зарегистрированы гипогликемические состояния. Существенно ниже была частота гипогликемий у пациентов, получавших алоглиптин: так, при применении дозы 12,5 всего у 2,5% пациентов, а при назначении 25 мг – у 1,4%.

Еще один показатель безопасности – обострение хронических или выявление острых соматических заболеваний. Так, у 1 пациента, получавшего терапию алоглиптином в дозе 25 мг, выявлен панкреатит, а также у 3 пациентов, получавших лечение глипизидом.

Кардиологическая безопасность, так же как и в исследовании EXAMINE, оценивалась по частоте развития событий первичной конечной точки (ПКТ), к которым относятся сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

Подтвержденные ПКТ произошли у 6 (0,7%) пациентов в группе алоглиптина на дозе 12,5 мг, у 8 (0,9%) пациентов в группе алоглиптина 25 мг и у 11 (1,3%) пациентов в груп-

пе пациентов, получавших терапию глипизидом (*puc. 2*). Распределение трех подкатегорий ПКТ было сходным во всех группах лечения [20, 21].

Принимая во внимание доказанную клиническую эффективность терапии пациентов препаратом алоглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с различными сахароснижающими препаратами в двойной или тройной комбинации – метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и др., был проведен фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в России [22]. Сравнивались показатели клиникоэкономической эффективности 5

препаратов, зарегистрированных в России на момент проведения исследования (2014):

- Алоглиптин в дозе 25 мг/сут.
- Линаглиптин в дозе 5 мг/сут.
- Саксаглиптин 5 мг/сут.
- Ситаглиптин 100 мг/сут.
- Вилдаглиптин 100 мг/сут.

Отмечена эффективность всех групп препаратов: снижение гликированного гемоглобина на 0,8-1,18% – минимальное снижение на фоне терапии линаглиптином, а также максимальное снижение на фоне приема алоглиптина и вилдаглиптина – на 1,10 и 1,18 соответственно. Отмечено влияние различных препаратов на частоту развития осложнений сахарного диабета (суммирована авторами в *таблице 4*).

В данном исследовании для оценки влияния конечных точек, использованных в анализе эффективности, на прогноз возникновения осложнений СД 2-го типа использовались данные исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [23]. Так, число собы-

Таблица 4. Влияние терапии препаратами группы ингибиторов ДПП4 на частоту развития осложнений сахарного диабета [22]

0	Количество эпизодов на терапии				
Осложнение	линаглиптином	ситаглиптином	саксоглиптином	вилдаглиптином	алоглиптином
Инсульт мозга	-7,10	-9,51	-8,7	-10,48	-9,77
Инфаркт миокарда	-33,6	-44,94	-41,16	-49,56	-46,2
Катаракта	-10,49	-14,03	-12,85	-15,47	-14,42
Слепота	-33,74	-45,13	41,34	-49,77	-46,4
Хроническая сердечная недостаточность	-5,63	-7,53	-6,9	-8,31	-7,74
Ампутации	-13,76	-18,40	-16,86	-20,30	-18,92
Микрососудистые осложнения	-67,49	-90,27	-82,67	-99,55	-92,80
Смерть от причин, ассоциированных с сахарным диабетом	-39,48	-52,81	-48,36	-58,23	-54,29
Смерть от других причин	-9,3	-12,43	-11,39	-13,71	-12,78

тий, предсказанных моделью, при добавлении к метформину различных ингибиторов ДПП-4 отражает благоприятный эффект снижения уровня гликированного гемоглобина на микрососудистые осложнения, такие как слепота, и на макрососудистые (инфаркт миокарда и зависимый от препаратов риск кардиоваскулярных осложнений) [22].

Важное значение в свете современной экономической ситуации представляют выводы, сделанные авторами:

- 1. На основании моделирования развития осложнений СД 2-го типа было определено, что добавление ингибиторов ДПП-4 к терапии метформином позволяет за 10 лет на 1000 пациентов дополнительно избежать от 34 до 50 случаев слепоты, от 34 до 50 случаев инфаркта миокарда, от 7 до 10 случаев инсульта мозга, от 14 до 20 случаев ампутации нижних конечностей за счет дополнительного снижения уровня HbA1c. В частности, добавление препарата алоглиптин (Випидия) к терапии метформином позволяет дополнительно избежать 46 случаев слепоты, 46 случаев инфаркта миокарда, 10 инсультов и 19 ампутаций на 1000 пациентов за 10 лет.
- 2. Анализ экономической эффективности применения ингибиторов ДПП-4 показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 644,95 руб., 23 761,76 руб., 15 922,86 руб., 18 212,28 и 13 531,07 руб. для препаратов линаглиптин (Тражента), ситаглиптин (Янувия), вил-

- даглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза) и алоглиптин (Випидия) соответственно за год терапии СД 2-го типа. Затраты на терапию СД 2-го типа минимальны при использовании препарата алоглиптин.
- 3. Сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с СД 2-го типа при применении алоглиптина составляет 6 790,53 руб., 10 488,73 руб., 1 703,68 руб. и 5 713,38 руб. в год по сравнению с терапией линаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином и саксаглиптином соответственно.
- 4. Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY (показатель, отражающий число сохраненных лет качественной жизни человека) при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2-го типа составляет 27 150 руб. за 1 QALY. С учетом «порога готовности платить» в 1 648 924 руб. применение алоглиптина для повышения качества жизни пациентов, страдающих СД 2-го типа, в РФ является экономически оправданным.

Таким образом, эффективность и безопасность алоглиптина не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями. А сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без потери клинической эффективности позволит оптимизировать расходы.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. http://www.diabetesatlas.org.
- International Diabetes Federation, 2013. IDFDiabetes Atlas, Sixth edition. www.idf.org/ diabetesatlas.
- http://hsha.ru/wp-content/ uploads/2016/11/24_11_Diabet_registr.pdf.
- 4. Алгоритм специализированной помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8 выпуск), М., 2017.
- 5. Feng J, Zhang Z, Wallace MB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidylpeptidase 4. J. Med. Chem., 2007, 50: 2297-2300.
- Christopher R, Covington P, Davenport M et al Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of dipeptidylpeptidase 4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. Clin. Ther., 2008, 30: 13-27.
- American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Diabetes Care, 2015, 38(Suppl. 1): 1-94.
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2015, 38: 140-9.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy - focus on alogliptin. Drug Des Devel Ther, 2013, 7: 989-1001.
- 10. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-mind, placebocontrolled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. Clin Ther, 2008, 30: 499-512.

- 11. 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: 103-109.
- 12. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother, 2013, 47: 1532-1539.
- 13. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract, 2009, 63(1): 46-55.
- 14. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl pepti-dase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized. double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin, 2009, 25(10): 2361-2371.
- 15. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q, Aloqliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(2): 167-176.
- 16. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial with an openlabel, long-term extension. Curr Med Res Opin, 2011, 27(Suppl 3): 21-29.
- 17. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F, Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coro-

- nary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. Am Heart J, 2011. 162: 620-626.
- 18. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators, Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet, 2015, 385; 2067-2076.
- 19. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. Diabetes Care, 2008, 31(12): 334-356.
- 20. 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: 1239-1246.
- 21. Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: Фокус на алоглиптин. Медицинский Совет, 2016, 3: 38-46.
- 22. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. Качественная клиническая практика, 2015, 4: 43-52.
- 23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 321: 2000, 405-412.