

Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа:

ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

Н.А. ПЕТУНИНА, А.Л. ТЕРЕХОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, завкафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Терехова Анна Леонтьевна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учрежде-

ния высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе обсуждаются возможности и преимущества ранней комбинированной терапии и особенности применения фиксированной комбинации метформина и алоглиптина (Випдомет®) в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Ключевые слова: алоглиптин, метформин, ингибиторы ДПП-4, комбинированная терапия, Випдомет®, фиксированная комбинация, эффективность, безопасность

Для цитирования: Петунина Н.А., Терехова А.Л. Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. Медицинский совет. 2018; 21: 138-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-138-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus:

FOCUS ON ALOGLIPTIN

Nina A. PETUNINA, Anna L. TEREKHOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control»: 8, Bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Petunina Nina Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named

after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (495) 609-14-00

Terekhova Anna Leontievna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Endocrinology Department of the Medical

Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (495) 609-14-00

ABSTRACT

This paper discusses the possibilities and benefits of early combination therapy and the application features of a fixed-dose combination of metformin and alogliptin (Vipdomet®) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Keywords: alogliptin, metformin, DPP-4 inhibitors, combination therapy, Vipdomet®, fixed-dose combination therapy, efficacy, safety

For citing: Petunina N.A., Terekhova A.L. Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on alogliptin. *Meditinsky Sovet*. 2018; 21: 138-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-138-145>.

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

Сахарный диабет (СД), по утверждению экспертов ВОЗ, является одним из важнейших неинфекционных заболеваний, наряду с сердечно-сосудистой и онкопатологией, ожирением, остеопорозом, хроническими заболеваниями легких. Согласно данным IDF, в 2015 г. в мире численность взрослых, страдающих данным недугом, уже составляла 415 млн человек и, по неутешительным прогнозам, может увеличиться до 642 млн человек к 2040 г. [1]. Тревожат и результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного на территории Российской Федерации в период с сентября 2013 г. по февраль 2015 г., которые продемонстрировали, что реальная распространенность СД 2-го типа (СД 2) составила 5,4%, что почти вдвое выше аналогичного показателя (2,8%) по официальным данным Государственного регистра больных СД на начало 2015 г. [2, 3]. Неизменную обеспокоенность медицинской общности вызывает и то, что сахарный диабет в настоящее время занимает третье место среди непосредственных причин смерти населения в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, при этом лишь около половины пациентов достигают индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина [4–6]. Необходимость пожизненной терапии и мониторинга, профилактика и лечение осложнений, временная нетрудоспособность, инвалидизация и высокая смертность при СД являются тяжелым бременем для общественного здравоохранения. Согласно данным IDF, СД – «потребитель» не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение [1]. По результатам национального фармакоэкономического анализа общая стоимость лечения СД 2 в Российской Федерации в 2014 г. составила 279 609 руб. (7 278 долл.) на 1 пациента в год [7].

Все приведенное выше определяет СД как огромную медицинскую и социально-экономическую проблему и требует максимального привлечения человеческих, медицинских и финансовых ресурсов для ее решения.

НОВЫЕ ЗНАНИЯ – НОВЫЕ СТРАТЕГИИ

Значительные изменения за последние десятилетия претерпело представление о патогенезе сахарного диабета 2-го типа: «классический» портрет, представленный инсулинорезистентностью и снижением инсулинсекретирующего потенциала β -клетки, был дополнен описанием черт тесно переплетающихся дисфункций множества нейроэндокринных путей [8]. Новое понимание об избыточной продукции глюкагона α -клетками, глюкозы печенью и реабсорбции глюкозы почками, снижении инкретинового эффекта, липотоксичности и нарушении обратной связи с ЦНС стало мощным толчком к разработке и внедрению новых классов сахароснижающих препаратов [9]. В основе выбора сахароснижающей терапии на современном этапе в первую очередь лежит подход, ориентированный на пациента, когда индивидуализированная стратегия разрабатывается при тесном взаимодействии пациента и врача [10, 11]. Исключи-

тельное значение придается не только эффективности применения лекарственного средства, но и его безопасности в отношении гипогликемий и сердечно-сосудистых рисков, а также влиянию на массу тела. В равной мере важны переносимость терапии, ее стоимость, удобство и простота режима применения, что существенно определяет приверженность к ней пациентов. Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД 2 – инсулинорезистентность в сочетании с доказанной безопасностью, нейтральным эффектом в отношении массы тела и приемлемой стоимостью позволяет метформину при отсутствии противопоказаний и удовлетворительной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [10, 12, 13]. Показания к комбинированной сахароснижающей терапии, согласно актуальным отечественным и зарубежным рекомендациям, определяются более высокими значениями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в дебюте заболевания ($\geq 7,5\%$ по рекомендациям РАЭ-2017 и ААСЕ/АСЕ-2018 или $\geq 9,0\%$ – по заключению ADA-2018) или необходимостью интенсификации лечения вследствие недостижения индивидуальных целевых уровней [10, 12, 13].

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ – ТАКТИКА «НА ОПЕРЕЖЕНИЕ»: PRO ET CONTRA

Особенный интерес с прогностической точки зрения представляет подход, предполагающий стремление к максимально эффективному контролю гликемии уже на самых начальных этапах нарушения углеводного обмена, в дебюте заболевания при относительно невысоких значениях гликированного гемоглобина (менее 7,5%), что может быть достигнуто, например, более ранним, исходным назначением комбинации препаратов. Интенсивная коррекция гликемии уже в дебюте заболевания позволяет активировать феномен так называемой «метаболической памяти» – особого состояния, при котором инерционно замедляется прогрессирование диабетических осложнений даже в условиях последующей декомпенсации углеводного обмена [14]. Комбинированная сахароснижающая терапия позволяет добиться целевых значений гликемического контроля быстрее и сохранять их более длительное время. Таким образом, возможно преодоление некоторой клинической инертности, нередко свойственной «пошаговому алгоритму», когда на неопределенный период может запаздывать интенсификация сахароснижающей терапии даже при очевидно прогрессирующем снижении эффективности первой линии. Это определяет появление отрезка времени, на протяжении которого прогрессируют диабетические осложнения. Метаанализ Phung OJ. и соавт., включивший 15 рандомизированных контролируемых исследований и более 6500 больных СД 2, продемонстрировал, что сочетанное применение в качестве стартовой терапии метформина с одним из других классов пероральных сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы, секретагоги, ингиби-

торы ДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера) при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,2–9,9% приводило к более значимому его снижению и поддержанию достигнутой цели в сравнении с монотерапией метформином [15]. Инициации лечения с однокомпонентной схемой нередко бывает недостаточно в силу сложности и многокомпонентности патогенеза СД 2, одним из краеугольных камней которого является прогрессирующая дисфункция и снижение инсулинсекретирующего потенциала β -клеток [8]. Одновременное воздействие на несколько метаболических путей с достижением целевых значений гликемии как ключевого звена в протекции инсулярного аппарата при исходном назначении комбинации сахароснижающих препаратов является наиболее оптимальным подходом для многих пациентов [16, 17]. Более активная тактика в дебюте заболевания или возникающая необходимость интенсификации сахароснижающей терапии закономерно сталкиваются с определенными сложностями и рисками.

Положение первое – безопасность. Оптимизация терапевтической тактики с переходом к комбинации сахароснижающих препаратов должна максимально отвечать требованиям безопасности с учетом профиля их побочных эффектов и лекарственного взаимодействия. Исключительно значимой в этом контексте, согласно требованиям FDA, является кардиоваскулярная безопасность терапии [18]. В этой связи на одну из конкурирующих позиций с метформином при его непереносимости/противопоказаниях или в качестве второй линии терапии в дополнение к нему выходит класс ингибиторов ДПП 4-го типа (иДПП-4), который характеризуется патофизиологичным механизмом действия с умеренной сахароснижающей активностью и низкими рисками гипогликемий, нейтральным влиянием на массу тела, хорошей переносимостью и в целом отсутствием неблагоприятного вклада в сердечно-сосудистые исходы [10, 12, 13]. В систематическом обзоре и метаанализе Karagiannis T. и соавт., включившем 19 рандомизированных клинических исследований и более 13 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что применение иДПП-4 в качестве второй линии терапии в дополнение к метформину характеризовалось сопоставимой эффективностью с пиоглитазоном и не уступало препаратам сульфонилмочевины по возможности достижения целевого (<7,0%) уровня HbA1c [19]. Метаанализ Abdulrahman S. Alanazi также продемонстрировал большую эффективность комбинированной терапии «метформин + иДПП-4» по сравнению с монотерапией метформином, которая сохранялась до 2 лет: изменения уровня HbA1c, по сравнению с исходным значением, составили 0,77 (95% доверительный интервал (ДИ) [0,86–0,69]) через 3 месяца лечения ($p < 0,00001$), 0,67 (95% ДИ [0,76–0,59]) – через 6 месяцев ($p < 0,00001$), 0,67 (95% ДИ [0,88–0,47]) – через 1 год ($p < 0,00001$) и 0,36 (95% ДИ [0,53–0,20]) – через 2 года после старта терапии ($p < 0,0003$). [20] Аналогичным образом значимое улучшение гликемического контроля на фоне добавления иДПП-4 к метформину было показано и в

обзоре Deacon C.F. и соавт. [21]. Во всех трех представленных работах, наряду с эффективностью, в равной мере подтверждались безопасность иДПП-4 в отношении гипогликемий, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятного влияния на массу тела.

Положение второе – комплаентность. Полиморбидность, исключительно распространенная у пациентов с СД 2, определяет потребность в применении не только сахароснижающей, но и гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии, а также лекарственных препаратов для коррекции других сопутствующих заболеваний. Согласно данным исследования Huang E.S. и соавт., включившего в анализ свыше 46 тыс. больных СД 2 в США, в среднем каждый пациент получал около 4,2 лекарственных препаратов одновременно, и в 14% случаев это количество было больше 7 [22]. Аналогичная тенденция была отмечена также в работах UKPDS 35 и BARI 2D [23, 24].

В связи с приведенными данными второй значимой клинической проблемой является полипрагмазия при СД 2 и потенциальная приверженность больных к проводимой терапии, поскольку интенсификация гликемического контроля, как правило, приводит к дальнейшему увеличению количества лекарственных препаратов и нередко к усложнению схемы их приема. Неудовлетворительное следование предписанному терапевтическому режиму, согласно результатам крупного ретроспективного исследования Ho P.M. и соавт., проанализировавшего когорту из 11532 пациентов, ассоциировалось с более высоким уровнем HbA1c, в связи с чем возрастали также риски госпитализации от разных причин (отношение шансов (ОШ) 1,38, 95% ДИ [1,21–1,58]) и смертности от всех причин (ОШ 1,39, 95% ДИ [1,07–1,82]) [25].

Безусловно, полипрагмазия выступает не единственным барьером на пути к терапевтической комплаентности. Но одним из возможных способов решения данной проблемы является применение фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов (табл.) [26, 27].

Использование фиксированных комбинаций позволяет, как правило, уменьшить количество принимаемых таблеток и упростить режим дозирования, что положительно сказывается на повышении приверженности больных к лечению [28–30]. Эффективность фиксированных комбинаций в целом сопоставима с применением сочетаемых препаратов в виде отдельных лекарственных форм [31, 32], хотя некоторые работы демонстрируют даже преимущество первых в отношении достижения целей гликемического контроля [33, 34]. В определенной степени это обусловлено именно увеличением комплаентности пациентов к лечению.

Фиксированные комбинации, включающие метформин и препарат из группы иДПП-4, в настоящее время широко распространены и активно используются в мире [17]. Данное сочетание патогенетически обосновано и характеризуется, как уже звучало ранее, лучшей эффективностью и большей вероятностью достижения целевого уровня HbA1c у больных СД 2 в дебюте заболевания по сравнению с монотерапией метформином, не уступая при

этом в безопасности и переносимости [15, 35]. Наряду с этим, результаты исследования Hargreeth S. Bajaj и соавт. (GIFT study), включившего в анализ 586 пациентов с СД 2 в возрасте 64 ± 12 лет со средним уровнем HbA1c $7,7 \pm 1,2\%$, продемонстрировали, что перевод больных с сочетанного применения метформина и препарата группы иДПП-4 на фиксированную комбинацию указанных препаратов сопровождался дополнительным снижением уровня HbA1c на $0,3\%$ ($p < 0,01$), и это было особенно выражено в подгруппе пациентов, исходно получавших более 10 таблеток в день [36].

На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано и применяется 4 комбинированных препарата: Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин), Янумет (ситаглиптин + метформин), Комбоглиз Пролонг (саксаглиптин + метформин пролонгированного действия) и Джентадуэто (линаглиптин + метформин). На пороге выхода на отечественный фармацевтический рынок – новая фиксированная комбинация, включающая высокоселективный ингибитор ДПП-4 алоглиптин и метформин под торговым наименованием Випдомет® (производство компании «Такеда») в вариантах дозировок 12,5/500 и 12,5/1000 мг для приема дважды в сутки во время еды.

ВИПДОМЕТ® – НОВАЯ ФОРМА С ПРОВЕРЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ

Эффективность и безопасность комбинированного препарата, как очевидно, главным образом определяется входящими в его состав компонентами.

Компонент №1 – метформин

Метформин влияет на инсулинорезистентность ткани печени и подавляет глюконеогенез, в том числе (согласно новой концепции) через активацию AMP-киназы в

12-перстной кишке, которая индуцирует высвобождение ГПП-1. Это, в свою очередь, служит триггером оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» и регулирует продукцию глюкозы печенью [37]. Довольно значительная антигипергликемическая эффективность метформина (1–2% HbA1c на фоне монотерапии) сочетается с невысокой стоимостью и хорошим профилем безопасности. Многолетние исследования позволили значительно расширить диапазон возможностей его применения в разных клинических ситуациях и сократить перечень противопоказаний, что нашло отражение в решении, принятом FDA в июле 2016 г., и в обновленной инструкции к оригинальному препарату метформина (Глюкофаж) [38, 39]. Особенное внимание привлекает современное представление о месте метформина в сахароснижающей терапии у пациентов старших возрастных групп, с недостаточностью кровообращения (НК), с наличием хронической болезни почек (ХБП). Так, ограничение применения препарата при хронической НК сведено до клинических ситуаций с нестабильными показателями гемодинамики без уточнения функционального класса по NYHA. Результаты большого числа исследований подтверждают улучшение клинических исходов (госпитализация по причине хронической НК/ всем причинам, число новых случаев НК, смертность пациентов с хронической НК) у пациентов с СД 2-го типа [40, 41]. Метаанализ Crowley M.J. и соавт. продемонстрировал снижение общей смертности у больных СД 2-го типа с ХБП С3 (СКФ 30–60 мл/мин), получавших метформин, на 22% (относительный риск (ОР) 0,78, 95% ДИ [0,63–0,96], $p < 0,001$), хотя для подгруппы пациентов с СКФ 30–45 мл/мин преимущества были менее очевидными, чем для категории лиц с СКФ 45–60 мл/мин [42]. Таким образом, в настоящее время использование метформина допускается при умеренном снижении

● **Таблица.** Факторы, оказывающие влияние на приверженность к терапии у пациентов с СД 2

● **Table.** Factors affecting adherence in patients with diabetes mellitus

Факторы, ассоциированные со снижением приверженности	Факторы, ассоциированные с повышением приверженности
<ul style="list-style-type: none"> • молодой возраст, женский пол, курение • низкий социально-экономический статус • недостаток финансирования/высокая стоимость лечения • низкий уровень образования • недостаточная поддержка со стороны семьи • депрессия, импульсивность характера • непродолжительный стаж СД • отсутствие/немногочисленные осложнения СД • труднодоступность медицинской помощи или фармацевтических ресурсов • недостаточная продолжительность медицинского наблюдения • полипрагмазия • сложность режима приема препаратов • инъекционный путь введения • побочные эффекты (в том числе гипогликемия, увеличение массы тела, кардиоваскулярные события) • неблагоприятный предшествующий опыт лекарственной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • обучение пациентов и повышение их информированности • обоснование позиции, что преимущества терапии превышают финансовые затраты • увеличение длительности медицинского наблюдения, в том числе более активное взаимодействие врача и пациента посредством дистанционных и электронных ресурсов • простой режим дозирования, уменьшение частоты приемов препаратов • использование фиксированных комбинаций • применение терапии с низкими рисками гипогликемии и нейтральными относительно массы тела

почечной функции с клиренсом креатинина до 45 мл/мин (согласно рекомендациям ADA-2018 – до 30 мл/мин), что ранее являлось противопоказанием. Наконец, применение с осторожностью, но не отмена препарата рекомендовано у лиц старше 60 лет при условии выполнения тяжелой физической работы, что само по себе способно повышать риск развития лактацидоза [39]. Среди других положительных эффектов метформина следует отметить улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков, вносящие значительный вклад в прогрессирование атеросклеротического процесса. Также большое внимание в последнее время привлекает и возможность онкопротективного эффекта метформина у пациентов с СД 2-го типа [37].

Компонент №2 – алоглиптин

Сахароснижающая эффективность алоглиптина как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами была неоднократно доказана на основании результатов клинических исследований, большинство из которых были двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми с продолжительностью 12–26 недель [43–54]. Результаты метаанализа Berhan и соавт., который включил в себя 10 из упомянутых работ, показали, что стандартизованная разность средних (SMD) снижения уровня HbA1c в сравнении с контрольной группой (плацебо или препарат сравнения) составила -0,81 (95% ДИ от -1,11 до -0,51) для алоглиптина 12,5 мг/сут и -0,98 (95% ДИ от -1,30 до -0,66) – для алоглиптина 25 мг/сут [55]. Также было достигнуто значимое снижение гликемии натощак: SMD = -0,43 ммоль/л (95% ДИ от -0,6 до -0,26) и SMD = -0,51 ммоль/л (95% ДИ от -0,68 до -0,34) в группе алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. При этом авторы метаанализа отметили, что снижение HbA1c было сопоставимо в группах с применением алоглиптина в качестве монотерапии и его использованием как препарата 2-й или 3-й линии. Таким образом, по сахароснижающему эффекту алоглиптин не уступает представителям данного класса препаратов в целом – среднее снижение HbA1c на фоне терапии 0,5–0,8% [56]. Наряду с этим, результаты серии исследований продемонстрировали довольно быстрый ответ на терапию: статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак определялось уже через неделю после начала применения препарата – и достоверную долгосрочную сахароснижающую активность алоглиптина на протяжении 26–104 недель без увеличения риска гипогликемий. Последнее, помимо количественной составляющей эффективности, также имеет исключительно важное значение в клинической практике [48–54, 56–59]. Кардиоваскулярная безопасность алоглиптина была продемонстрирована в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE, включившем почти 5,5 тыс. пациентов старше 18 лет с очень высоким риском, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. Длительность

наблюдения в исследовании достигала 40 месяцев (медиана – 18 месяцев). Результаты работы показали, что частота развития первичной конечной точки (комбинация крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) в группе алоглиптина была сопоставима с группой плацебо: 11,3% (305 пациентов) vs. 11,8% (316 пациентов) соответственно. Подгрупповой анализ, проведенный в зависимости от наличия сердечной недостаточности (СН) в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после ОКС, показал, что применение алоглиптина (при сопоставлении с плацебо) не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе (отношение рисков 0,98, 95% ДИ [0,82–1,21]) [60, 61]. Наряду с кардиобезопасностью, в работе Fujita H. и соавт. алоглиптин продемонстрировал способность к снижению степени микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа при сочетанном применении с блокатором рецепторов к ангиотензину [62]. В фокусе применения алоглиптина у пациентов старших возрастных групп особый интерес представляет обобщенный анализ 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Pratley R.E. и соавт. с участием 2366 больных СД 2, из которых 455 относились к категории 65 лет и старше. В обеих возрастных категориях (моложе и старше 65 лет) без статистически значимых различий между ними терапия алоглиптином достоверно улучшала гликемический контроль в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Частота развития гипогликемий и нежелательных явлений в обеих возрастных группах также была сопоставима [63]. В 52-недельном рандомизированном двойном слепом активном контролируемом исследовании Rosenstock J. и соавт., включившем 441 пациента с СД 2 65–90 лет, была продемонстрирована равноценная эффективность терапии алоглиптином по сравнению с глипизидом (Δ HbA1c к концу наблюдения составила -0,42% в группе алоглиптина и -0,33% в группе глипизида) при достоверно меньшей частоте гипогликемий (5,4% vs. 26,0% соответственно) [64]. По итогам фармакокинетических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, циметидином, аторвастатином, флуконазолом, кетоконазолом и гемфиброзилом, а также дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этилэстрадиолом, норэтиндроном. В связи с этим коррекции доз алоглиптина и указанных препаратов при их сочетанном применении не требуется [65]. Результаты метаанализа Jianying Fu и соавт., включившего 7 клинических исследований с применением алоглиптина у больных СД 2, средний возраст которых варьировал от 53,5 до 69,9 лет, продемонстрировали отсутствие влияния терапии указанным препаратом на риски развития переломов у данной категории пациентов (относительный риск развития перелома составил 0,79 (95% ДИ [0,55–1,14]), $p > 0,05$) [66].

Таким образом, доказанные эффективность и безопасность метформина и алоглиптина, патогенетическая

комплементарность их сочетанного применения стали предпосылками для создания фиксированной комбинации указанных препаратов. Последняя, в свою очередь, может привнести дополнительный положительный вклад в достижение целевых значений гликемического контроля за счет повышения приверженности пациентов к терапии. Достойная сахароснижающая эффективность совместного применения метформина и алоглиптина была продемонстрирована в многочисленных клинических испытаниях [47, 48, 51, 54, 57, 58, 67]. Проведенные в последующем фармакокинетические исследования подтвердили биоэквивалентность сочетанного применения отдельных лекарственных форм метформина и алоглиптина и их фиксированной комбинации [68]. Работа Linong Ji и соавт. показала преимущество фиксированной комбинации «алоглиптин 12,5 мг + метформин 500 мг дважды в сутки в сравнении с монотерапией алоглиптином 12,5 мг дважды в сутки», метформином 500 мг дважды в сутки и плацебо у пациентов 18–75 лет с исходным уровнем HbA1c 7,5–10%: через 26 недель наблюдения среднее снижение HbA1c составило -1,53, -0,86, -1,04 и -0,19% соответственно по указанным группам ($p < 0,0001$). По безопасности и переносимости комбинированная терапия была сопоставима с другими режимами [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление новых знаний о патогенетических путях развития и закономерностях прогрессирования сахарного диабета 2-го типа создает предпосылки для рождения новых решений и подходов к управлению заболеванием. Одним из таких является максимально эффективный контроль гликемией уже на начальных этапах заболевания, позволяющий активировать феномен «метаболической памяти». Достижение последнего возможно посредством более раннего начала комбинированной сахароснижающей терапии, которая между тем не должна уступать требованиям безопасности и становиться дополнительным усложняющим элементом и в без того непростом, многокомпонентном лечении. Сочетанное использование двух патогенетических комплементарных классов препаратов, метформина и ИДПП-4, многократно доказывавших свою эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях, в формате фиксированной комбинации в полной мере отвечает предъявляемым требованиям. Випдомет® – фиксированная комбинация алоглиптина и метформина – является достойным представителем своей группы, что определяет его применение как клинически обоснованное и перспективное.



Випдомет®
алоглиптин+метформин

Випидиен®
алоглиптин

Сахарный диабет 2-го типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ HbA_{1c}*
- УСТОЙЧИВЫЙ КОНТРОЛЬ HbA_{1c}*
- БЫСТРОЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

Снижение гликированного гемоглобина: Випидиен – на 0,5–0,8%, Випдомет – на 1,55%*. **Значимое снижение глюкозы плазмы натощак может быть достигнуто уже через 1 неделю после начала терапии. 1. Javala MA, et al. Int. J. Clin. Pract. 2008; 63: 46–50. 2. Pralle R.E., et al. Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25: 2061–2071. 3. Rosenstock I., et al. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 1145–1152. 4. DeFronzo R.A., et al. Diabetes Care. 2008; 31: 2315–2317. 5. Pralle R.E., et al. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 167–176. 6. Del Prato S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239–1246. 7. Pralle R.E. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 613–621.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЕН®, РУ № ЛП-0042644 от 01.06.2017, МНН: Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидиен® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидиен® может применяться независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону доз последних препаратов следует оставить без изменений. При комбинировании препарата Випидиен® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидиен® с метформинном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидиен® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидиен® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, получающих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидиен® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек, сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III–IV); тяжелая печеночная недостаточность; и/или отсутствие клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастральной области, газрострогазальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, насморк, фарингит. **Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по применению. С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидиен® с метформинном и тиазолидиндионом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576 от 26.03.2018, МНН: Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физической нагрузке; монотерапия – у пациентов не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замены у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптином в виде монотерапии; комбинированная терапия – в комбинации с инсулином, когда терапия метформинном и алоглиптином не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и алоглиптином в максимальной переносимой дозе, препарат Випдомет® назначен в дополнение к инсулину, при этом приемная доза инсулина должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже применяемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Пациентам не достигшим адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и алоглиптином в максимальной переносимой дозе, препарат Випдомет® назначен в дополнение к инсулину, при этом приемная доза инсулина должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже применяемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотреть снижение применяемых доз метформина или алоглиптина. В качестве замены у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монотерапии, суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточной дозе алоглиптина и метформина, применяемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетки принимаются 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимальной переносимой дозе и инсулина, доза препарата Випдомет® должна обеспечить прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и метформина в ранее применяемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможна коррекция дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек, сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, печеночная недостаточность средней или тяжелой степени; острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек; дегидратация, лактозидоз, тяжелые инфекционные заболевания; состояние гипоксии; клинически выраженные проявления сахарного диабета и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тяжелой гипоксии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; лактозидоз; соблюдение гипокалорийной диеты; применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместный прием/применение производных сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, насморк, фарингит, головная боль, нарушение вкуса – металлический привкус во рту, боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, газрострогазальная рефлюксная болезнь, газрострикт, гастрит, зуд, сыпь, эритема, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактозидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с инсулином; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
19048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru, www.endocrinology.ru
Дата выхода рекламы: декабрь 2018 г. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th ed., 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.] (In Russ).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5–22. doi: 10.14341/DM201535-22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes in the Russian Federation: status 2014 and development prospects. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5–22. doi: 10.14341/DM201535-22.] (In Russ).
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/ GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
- Ali M.K., Bullard K.M., Gregg E.W., Del Rio C. A cascade of care for diabetes in the United States: visualizing the gaps. *Ann Intern Med*. 2014;161:681–9.
- Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H., Rust K.F., Cowie C.C. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care*. 2013;36:2271–2279.
- Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403–419. doi: 10.14341/DM9278. [Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.C., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeev V.V. Analysis of the cost of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study FORSITE-SD2. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403–419. doi: 10.14341/DM9278.] (In Russ).
- DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95. <https://doi.org/10.2337/db09-0028>.
- Zonszein Joel, Groop Per-Henrik Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. *Diabetes Ther*. 2016;7:621–639. doi: 10.1007/s13300-016-0208-5.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(15):1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 8th issue. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1–121.] (In Russ).
- 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;38:140–149. doi: 10.2337/dc14-2441
- Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. 2018 Jan;41(Supplement 1):S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. [Dedov I.I., Shestakova M.V. The phenomenon of «metabolic memory» in forecasting the risk of vascular complications in diabetes. *[Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive*. 2015;87(10):4–10.] (In Russ).
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:410–17.
- Phillips L.S., Ratner R.E., Buse J.B., Kahn S.E. We can change the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2668–2676.
- Lavernia F., Adkins SE, Shubbrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgraduate Medicine*. 2015;127:8. 808–817. doi: 10.1080/00325481.2015.1085293.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes. 2008 Dec; Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>. Accessed February 9, 2014.
- Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
- Abdulrahman S. Alanazi Saudi. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmaceutical Journal*. 2015;23:603–613. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.018>.
- Deacon C.F., Mannucci E., Åhrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):762–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x.
- Huang E.S., Karter A.J., Danielson K.K., Warton E.M., Ahmed A.T. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med*. 2010;25(2):141–6.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703–13.
- Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–15.
- Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836–41.
- McGovern A., Tippi Z., Hinton W., et al. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6:e010469. doi:10.1136/bmjopen-2015-010469.
- Luis-Emilio Garcí'a-Pérez, Mari'a A' lvarez, Tatiana Dilla et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4:175–194. Doi: 10.1007/s13300-013-0034-y.
- Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L., Krishnarajah G., Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1157–68.
- Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther*. 2008;30:1893–907.
- Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218–24.
- Blonde L., San Juan Z.T., Bolton P. Fixed-dose combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2014;20(12):1322–32.
- Blonde L., San Juan Z.T. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*. 2012;29(1):1–13.
- Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(6):424–31.
- Han S., Iglay K., Davies M.J., Zhang Q., Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:969–77.
- Liu Y., Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:111–17.
- Harpreet S. Bajaj, Chenglin Ye, Esha Jain, Karri Venn, Eden Stein, Ronnie Aronson. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). *Diabetes Obes Metab*. 2017;1–5. doi: 10.1111/dom.13040.
- Ряткина Л.А., Ряткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Broad-spectrum effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Saharniy Diabet*. 2017;20 (3): 210–219. doi: 10.14341 / DM2003458-64.] (In Russ).
- Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm493244.htm>. Accessed June 16, 2016.

39. Глюкофаж 500/850/1000 мг – официальная инструкция по применению, электронный ресурс https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/ [Glucophage 500/850/1000 mg – official instructions for use, electronic resource https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/] (In Russ).
40. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients with Diabetes and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):53–58. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
41. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(1):1–8. doi: 10.1517/14656566.2012.638283.
42. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R., et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(3):191–200. doi: 10.7326/M16-1901.
43. Kutoh E., Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naive type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine.* 2012;41(3):435–441.
44. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(9):1781–1792.
45. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. 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, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2315–2317.
46. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson G.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2406–2408.
47. Pratley R., Wilson C., Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 DM (abstract). Presented at 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Berlin, Germany. October 2012.
48. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., Wilson C.A., 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.
49. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S., Hirayama M., Seino Y. 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):1028–1035.
50. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. 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):2361–2371.
51. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. 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.
52. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R., Wilson C., Mekki Q. Alogliptin 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.
53. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(Suppl 3):21–29.
54. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type-2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1145–1152.
55. Asres Berhan and Yifru Berhan. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocrine Disorders.* 2013;13:9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/13/9>.
56. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M., Rossi F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:989–1001. doi: 10.2147/DDDT.S37647.
57. Seino Y., Miyata Y., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin 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.* 2012;14(10):927–936.
58. Del Prato S., Camisasca R., Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21–25, 2013.
59. Seino Y., Hiroi S., Hirayama K., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *J Diabetes Invest.* 2012;3:517–25.
60. White W.B., Bakris G.L., Bergenstal R.M., et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary 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(4):620–626.
61. Hall C. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC.* 2014 April 1; 63(12).
62. Fujita H., Tania H., Murayama H. et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocrine Journal.* 2014;61(2):159–166. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0305).
63. Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Use in Elderly People: A Pooled Analysis from Phase 2 and 3 Studies. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Nov;57(11):2011–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02484.x.
64. Rosenstock J., Wilson C., Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):906–914. PMID: 23531118. doi: 10.1111/dom.12102.
65. Christopher R., Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2009;2(6):589–600. PMID: 22112254. doi: 10.1586/ecp.09.45.
66. Jianying Fu, Jianhong Zhu, Yehua Hao, Chongchong Guo, and Zhikun Zhou. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2016;6: 29104. doi: 10.1038/srep29104. PMCID: PMC4935882.
67. Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):613–21. doi: 10.1111/dom.12258.
68. Alogliptin Plus Metformin (Kazano) for Type 2 Diabetes Mellitus. CDR submission: Kazano™ (alogliptin and metformin) 12.5 mg/500 mg, 12.5 mg/850 mg and 12.5 mg/1000 mg tablets. Company: Takeda Canada Inc. [CONFIDENTIAL manufacturer's submission]. Oakville (ON): Takeda Canada Inc; Dec, 2013. электронный ресурс - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349220/>
69. Linong Ji, Ling Li, Jian Kuang, Tao Yang, Dong-Jun Kim, Azidah A.Kadir, Chien-Ning Huang, Douglas Lee Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:754–758. Doi: 10.1111/dom.12875.