

ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ

Академик РАН М.В. Шестакова¹, В.А. Качко²

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: основной целью исследования была оценка эффективности препарата Випидия® (международное непатентованное наименование [МНН] — алоглиптин, фармакотерапевтическая группа — гипогликемическое средство — дипептидилпептидазы-4 ингибитор [иДПП-4]) в отношении динамики уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: проведено локальное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование, в которое было включено 1399 пациентов с СД2, наблюдающихся в 53 исследовательских центрах Российской Федерации. Длительность исследования составила 6 мес. (24 нед.). В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина либо применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) в течение 3 мес. до начала исследования. Препарат алоглиптин назначался лечащими врачами в соответствии с показаниями. В случае комбинированного лечения для всех сопутствующих гипогликемических препаратов фиксировались МНН, торговое название, режим дозирования и длительность лечения. До начала и через 3 и 6 мес. от начала терапии алоглиптином регистрировали уровень HbA1c, показатели гликемии, уровень липидов, массу тела пациентов.

Результаты исследования: среднее снижение уровня HbA1c к концу исследования составило $-1,2 \pm 1,0\%$. Целевых показателей HbA1c $<7,0\%$ достигли 52% пациентов. Уровень снижения HbA1c зависел от исходного уровня HbA1c. В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями (HbA1c $\geq 9\%$, n=248 [17,8% от всей выборки]) было достигнуто наиболее выраженное снижение HbA1c — $-2,5 \pm 1,4$. Показатели HbA1c снижались на протяжении всего периода наблюдения. Применение алоглиптина характеризовалось благоприятным профилем безопасности.

Заключение: результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность применения алоглиптина у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин, випидия, гликированный гемоглобин.

Для цитирования: Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. РМЖ. 2019;8(1):3–10.

ABSTRACT

ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation
M.V. Shestakova¹, V.A. Kachko²

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

²“LLC Takeda Pharmaceuticals”, Moscow

Aim: the main study objective was to evaluate the effectiveness of the drug Vipidia® (international non-proprietary name — alogliptin; pharmacotherapeutic group — glucose-lowering drug — dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor)) in relation to the dynamics of glycated hemoglobin (HbA1c) level in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in real clinical practice.

Patients and Methods: a local multicenter observational non-interventional prospective study was conducted, which included 1399 patients with DM2 observed in 53 research centers of the Russian Federation. The study duration lasted for 6 months (24 weeks). The study included patients aged 18 or older with first diagnosed DM2 or patients who did not achieve their glycemic indices. Prior to the study, the main exclusion criteria were contraindications to the alogliptin use or drugs of the DPP-4 inhibitor group or agonists of type 1 glucagon-like peptide (aGPP-1) receptors for 3 months. Alogliptin was prescribed by the attending physicians in accordance with the indications. INN, trade name, dosage regimen, and treatment duration were recorded in the case of combined treatment for all concomitant drugs for DM2. Before and after 3 and 6 months from the therapy beginning with alogliptin, HbA1c level, glycemic indices, lipid level, and patient body weight were recorded.

Results: the average decrease in HbA1c level by the end of the study was $-1.2 \pm 1.0\%$. 52% of patients reached HbA1c $<7.0\%$. The decrease level in HbA1c depended on the HbA1c initial level. The most pronounced decrease in HbA1c achieved -2.5 ± 1.4 in the patient's subgroup with the highest baseline values (HbA1c $\geq 9\%$, n=248 [17.8% of the whole sample]). HbA1c values decreased throughout the observation period. So, alogliptin use was characterized by a favorable safety profile.

Conclusion: the study results confirm the efficacy and safety of alogliptin use in patients with DM2 in real clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, alogliptin, Vipidia, glycated hemoglobin.

For citation: Shestakova M.V., Kachko V.A. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. RMJ. 2019;8(1):3–10.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1980 по 2014 г. число пациентов с СД выросло со 108 млн до 422 млн [1]. На 2018 г. в мире зарегистрировано 425 млн взрослых пациентов с СД (1 человек из 11) [2]. В России, как и в других странах, наблюдаются аналогичные тенденции. На конец 2018 г. в РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета, зарегистрировано 4 584 575 пациентов (3,1% населения), из которых пациенты с СД 2 типа (СД2) составляют 92% [3]. Однако реальное количество пациентов значительно выше, т. к. примерно в половине случаев заболевание не диагностируется [4, 5]. Расчетная численность пациентов с СД в России составляет не менее 9 млн человек (около 6% населения) [3].

СД2 — это хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется развитием осложнений, таких как нефропатии, ретинопатии, нейропатии, а также поражением магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [3]. Осложнения часто являются причиной смерти пациентов [6]. В этой связи своевременная интенсификация терапии с целью профилактики осложнений имеет крайне важное значение.

В соответствии с последними рекомендациями по терапии СД2, целевые показатели гликемии и сахароснижающая терапия должны подбираться индивидуально, в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, тяжести и характера осложнений, сопутствующих заболеваний а также исходных показателей HbA1c [3]. Пациентам с впервые выявленным СД2 при исходном HbA1c в целевом диапазоне или при превышении его менее чем на 1,0% лечение необходимо начинать с монотерапии (в приоритете — метформин); при превышении целевых значений HbA1c на 1,0–2,5% — сразу начать терапию с комбинации 2 сахароснижающих препаратов; при повышении HbA1c более чем на 2,5% — с комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов [3].

В настоящий момент для терапии пациентов с СД2 на российском рынке зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов. Однако количество пациентов с СД2 с целевым уровнем HbA1c <7,0%, по данным Федерального регистра сахарного диабета, составляет лишь 52,4% [7]. Имеются данные, что в реальной практике пациенты с HbA1c > 8,0% на протяжении почти 2 лет находятся на монотерапии метформином без необходимой интенсификации терапии [8]. При этом, если пациент не достигает необходимых целей терапии или определенной динамики снижения HbA1c, в соответствии с российскими и международными рекомендациями интенсификацию терапии необходимо осуществлять через 3 мес. (и не позже чем через 6 мес.).

Для интенсификации терапии применяются препараты группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4). Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии, высоким уровнем безопасности, низким риском гипогликемии [3], отсутствием влияния на массу тела [3], потенциальным протективным эффектом в отношении β -клеток [3].

Несмотря на наличие общих свойств, препараты группы иДПП-4 имеют различия в химической структуре, что приводит к различиям в фармакокинетике и фармакодинамике.

Одним из представителей класса иДПП-4 является препарат алоглиптина бензоат (Випидия®), который был изучен в ходе множества рандомизированных и пострегистрацион-

ных исследований, где были продемонстрированы высокая степень эффективности и хорошая переносимость препарата как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Кроме того, в исследовании EXAMINE [9] была показана кардиоваскулярная безопасность препарата у пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром.

Результаты применения препаратов в реальной клинической практике и рандомизированных исследованиях зачастую отличаются. Поэтому оценка эффективности и безопасности применения препарата в рутинной клинической практике имеет большое практическое значение.

Целью исследования являлась оценка эффективности препарата Випидия® в отношении динамики уровня HbA1c у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В период с мая 2016 по август 2018 г. в РФ было проведено локальное многоцентровое (53 исследовательских центра, выбранных в соответствии со следующими критериями: любой тип учреждения системы здравоохранения и высшие профессиональные образовательные учреждения системы здравоохранения с наличием амбулаторных отделений, наличие квалифицированных эндокринологов, значительный поток пациентов с СД2 — не менее 350 в год) неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности алоглиптина в реальной практике лечения пациентов с СД2. В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина либо применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) в течение 3 мес. до начала исследования. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В течение 6-месячного периода наблюдения пациенты посещали врача 3 раза: визит 1 — визит включения, визит 2 — визит наблюдения (через 3 мес. от начала терапии), визит 3 — заключительный визит наблюдения (через 6 мес. от начала терапии). Препарат алоглиптин назначался в соответствии с показаниями в дозах 12,5 мг или 25 мг внутрь 1 р./сут. В случае комбинированного лечения для всех сопутствующих препаратов для лечения СД2 фиксировались МНН, торговое название, режим дозирования и длительность лечения. На каждом визите оценивались уровень HbA1c, показатели гликемии, липидов, массы тела, также проводилась оценка нежелательных явлений (НЯ).

Первичная и дополнительные конечные точки

В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась динамика уровня HbA1c через 6 мес. лечения.

Дополнительно оценивались эффективность препарата в зависимости от клинических характеристик; доля пациентов, достигших в ходе наблюдения целевых показателей гликемии (HbA1c < 7,0%); динамика показателей содержания глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ); доля пациентов, ответивших на терапию (ответом на терапию считалось достигнутое снижение HbA1c \geq 0,3%), динамика показателей липидов, массы тела. Безопасность оценивали по частоте эпизо-

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]	Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]	
Возраст		58,1±9,9	Продолжительность СД2	Средняя продолжительность	4,5±5,1	
Возрастная группа	<52 лет	341 (24,4%) [21,3–27,7]		0–3 года	738 (52,8%) [49,1–56,5]	
	52–59 лет	331 (23,7%) [20,6–27,0]		3–5 лет	145 (10,4%) [8,3–12,9]	
	59–65 лет	356 (25,4%) [22,3–28,8]		5–10 лет	314 (22,5%) [19,5–25,7]	
	≥65 лет	371 (26,5%) [23,4–29,9]		≥10 лет	200 (14,3%) [11,9–17,1]	
Пол	Женщины	907 (64,8%) [62,3–67,3]		История СД2 и его осложнений	Диабетическая ретинопатия	186 (13,3%) [11,6–15,2]
	Мужчины	492 (35,2%) [32,7–37,7]	Автономная нейропатия		317 (22,7%) [20,5–24,9]	
Курение	Никогда не курили	1099 (78,6%) [75,8–81,1]	Диабетическая нефропатия		93 (6,6%) [5,4–8,1]	
	Ранее курили	190 (13,6%) [11,5–16,0]	Семейная история СД2		550 (39,3%) [36,2–42,5]	
	Курыт	110 (7,9%) [6,3–9,8]	Сахароснижающая терапия до включения в исследование	Не получали сахароснижающую терапию	353 (25,2%) [21,3–29,6]	
ИМТ	Нормальная масса тела (ИМТ < 25 кг/м ²)	78 (5,6%) [4–7,8]		Монотерапия бигуанидами	661 (47,2%) [42,6–52,0]	
	Превышение массы тела (25 кг/м ² ≤ ИМТ < 30 кг/м ²)	396 (28,4%) [24,8–32,2]		Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	85 (6,1%) [4,2–8,8]	
	Ожирение ст. 1 (30 кг/м ² ≤ ИМТ < 35 кг/м ²)	530 (38%) [34,1–42,1]		Другая монотерапия	1 (0,1%) [0,0–1,0]	
	Ожирение ст. 2 (35 кг/м ² ≤ ИМТ < 40 кг/м ²)	275 (19,7%) [16,6–23,2]		Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины	281 (20,1%) [16,6–24,1]	
	Ожирение ст. 3 (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	116 (8,3%) [6,3–10,9]		Бигуаниды + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2)	11 (0,8%) [0,3–2,2]	
История сердечно-сосудистых заболеваний	Артериальная гипертония	999 (71,4%) [68,4–74,3]	Сердечно-сосудистый риск*	Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]	
	Хроническая сердечная недостаточность	213 (15,2%) [13,0–17,7]		Высокий	183 (13,1%) [11,4–15]	
	Аритмия	68 (4,9%) [3,6–6,5]		Макроваскулярные осложнения	1098 (78,5%) [75,7–81]	
	Заболевания периферических артерий	92 (6,6%) [5,1–8,4]		Микроваскулярные осложнения	954 (68,2%) [65,7–70,6]	
	Коронарная болезнь сердца	257 (18,4%) [16,0–21,0]	Лабораторные показатели	Средний HbA1c	8,16±1,2%	
	Инфаркт миокарда	76 (5,4%) [4,1–7,1]		7,5% ≥ HbA1c < 9%	749 (53,8%) [50,5–57,1]	
	Инсульт	42 (3%) [2,1–4,3]		HbA1c < 7,5%	395 (28,4%) [25,5–31,4]	
	Дислипидемия	848 (60,6%) [57,4–63,8]		HbA1c ≥ 9%	248 (17,8%) [15,4–20,5]	
	Другие сердечно-сосудистые заболевания	27 (1,9%) [1,2–3,1]		Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	8,7±2,1	
	Семейная история сердечно-сосудистых заболеваний	532 (38%) [34,9–41,2]		Постприандиальный уровень глюкозы (ммоль/л)	10,4±2,2	
	Назначенная дозировка препарата	25 мг	1349 (96,4%) [95–97,5]	История СД2 и его осложнений	Другая комбинированная терапия	7 (0,5%) [0,1–1,7]
		12,5 мг	50 (3,6%) [2,5–5]		Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]

* к пациентам очень высокого риска были отнесены пациенты с любым из указанных симптомов: артериальная гипертония, дислипидемия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, автономная нейропатия в истории или текущий статус курильщика. Остальным пациентам присваивался статус высокого риска. Для средних данных после ± приведено стандартное отклонение.

дов гипогликемии и количеству НЯ. Также рассчитывалась доля пациентов, оставшихся на лечении препаратом алоглиптин на протяжении всего периода наблюдения, и доля пациентов, которым потребовалась дополнительная сахароснижающая терапия вследствие гипергликемии.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики. Для всех категориальных переменных использовались частотные и процентные характеристики. Для переменных, обозначаемых как бинарные, были рассчитаны точные 95% доверительные интервалы (ДИ). Для категориальных переменных с более чем двумя категориями 95% ДИ рассчитаны с использованием метода Goodman [10].

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование было проведено в соответствии с протоколом и этическими принципами Хельсинкской декларации

[11], а также с положениями протоколов надлежащей практики фармаконадзора, надлежащей фармакоэпидемиологической практики (НФЭП), руководством по НФЭП Международного общества фармацевтического инжиниринга, требованиями надлежащей эпидемиологической практики и местных нормативных актов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники исследования

В исследование включено 1399 участников, средний возраст которых составил 58,1±9,9 года. Значительная доля пациентов, включенных в исследование, была моложе 65 лет (74,5%). Большая часть (64,8%) популяции была представлена пациентами женского пола. Основные демографические и анамнестические данные представлены в таблице 1. Отдельно отметим, что по протоколу исследования не требовалось документального подтверждения наличия сопутствующих заболеваний.

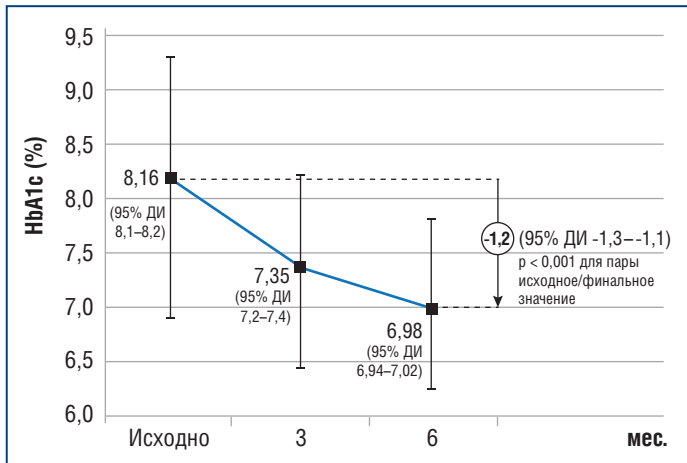


Рис. 1. Динамика показателей HbA1c на фоне терапии алоглиптином

Первичная конечная точка

Средний показатель HbA1c на момент включения в исследование составил $8,16 \pm 1,2\%$, на фоне терапии алоглиптином через 12 нед. — $7,35 \pm 0,9\%$, через 24 нед. — $6,98 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$ для пары исходное/финальное значение). Через 6 мес. от начала терапии HbA1c снизился на $1,2 \pm 1,0\%$ по сравнению с исходным. Данные представлены на рисунке 1.

Дополнительные конечные точки

Эффективность препарата в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов

Результаты анализа динамики HbA1c в разных подгруппах, распределенных по возрасту, полу, ИМТ, длительности и осложнений СД2 или наличия сопутствующих заболеваний, показали, что данные факторы не оказывают значимого влияния на эффективность терапии, за исключением исходного уровня HbA1c. В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями ($HbA1c \geq 9\%$, $N=248$) было достигнуто наиболее выраженное снижение $-2,5 \pm 1,4\%$, у пациентов с исходным $7,5\% \leq HbA1c < 9\%$ ($N=749$) снижение составило $-1,1 \pm 0,6\%$, у пациентов с $HbA1c < 7,5\%$ ($N=395$) к окончанию исследования данный показатель составил $-0,6 \pm 0,5\%$. Проверка этих результатов в статистической модели с использованием множественной линейной регрессии подтвердила большую динамику HbA1c у пациентов с большими исходными показателями.

Пациенты с исходными показателями HbA1c в пределах $7,5\% \leq HbA1c < 9\%$ по сравнению с пациентами из подгруппы $HbA1c < 7,5\%$ показали на $-0,5\%$ более значимые изменения. При сравнении подгруппы с исходным HbA1c $\geq 9\%$ с подгруппой HbA1c $< 7,5\%$ эти различия оказались еще более выраженными — $-1,9\%$. Всего за время исследования повышение уровня HbA1c наблюдалось у 10 пациентов (0,7%) [95% ДИ 0,3–1,3].

Доля пациентов, достигших целевых показателей гликемии (HbA1c < 7,0%)

Снижение уровня HbA1c до целевого уровня $< 7,0\%$ к визиту 3 наблюдалось у 52% пациентов. Было показано, что для пациентов с исходным уровнем HbA1c $> 9,0\%$ значимо ($p < 0,05$) меньшая доля пациентов (53 [21,8%, 95% ДИ 16,8–27,5%]) достигла целевых показателей по сравнению с пациентами с меньшим исходным уровнем HbA1c $< 7,5\%$ (314 [87,7%, 95% ДИ 83,9–90,9%]). Данные представлены на рисунке 2.

Динамика показателей ГПН и ППГ

Средний уровень ГПН исходно составил $8,7 \pm 2,1$ ммоль/л. На момент визита 2 изменение составило $-1,7 \pm 1,8$ ммоль/л. К финальному визиту ГПН снизилась еще на $0,4 \pm 0,9$ ммоль/л. При этом средний уровень ГПН на визите 2 составил $7,0 \pm 1,1$ ммоль/л, а на визите 3 — $6,6 \pm 1,1$ ммоль/л.

Средний показатель ППГ исходно составлял $10,4 \pm 2,2$ ммоль/л. К визиту 2 изменение составило $-1,9 \pm 2,0$ ммоль/л, а к визиту 3 — еще $-0,5 \pm 1,0$ ммоль/л. При этом на визите 2 средний уровень ППГ составлял $8,4 \pm 1,2$ ммоль/л, а на визите 3 данный показатель равнялся $8,0 \pm 1,2$ ммоль/л. Показатели ГПН и ППГ соответствовали результатам измерений уровня HbA1c. Данные о динамике показателей углеводного обмена представлены на рисунке 3.

Доля пациентов, ответивших на терапию

Количество пациентов, у которых наблюдалось снижение HbA1c на 0,3% и более к визиту 3, составило 1171 (89,1%). Доля пациентов, у которых уровень HbA1c уменьшился на 0,3% и более к визиту 3, последовательно росла в группах с более высоким исходным HbA1c: в группе с исходным уровнем HbA1c $< 7,5\%$ — 274 (76,5%, 95% ДИ 71,8–80,8), с исходным уровнем HbA1c в пределах от 7,5% до 9,0% — 660 (92,6%, 95% ДИ 90,4–94,4), с исходным уровнем HbA1c $> 9,0\%$ — 237 (97,5%, 95% ДИ 94,7–99,1).

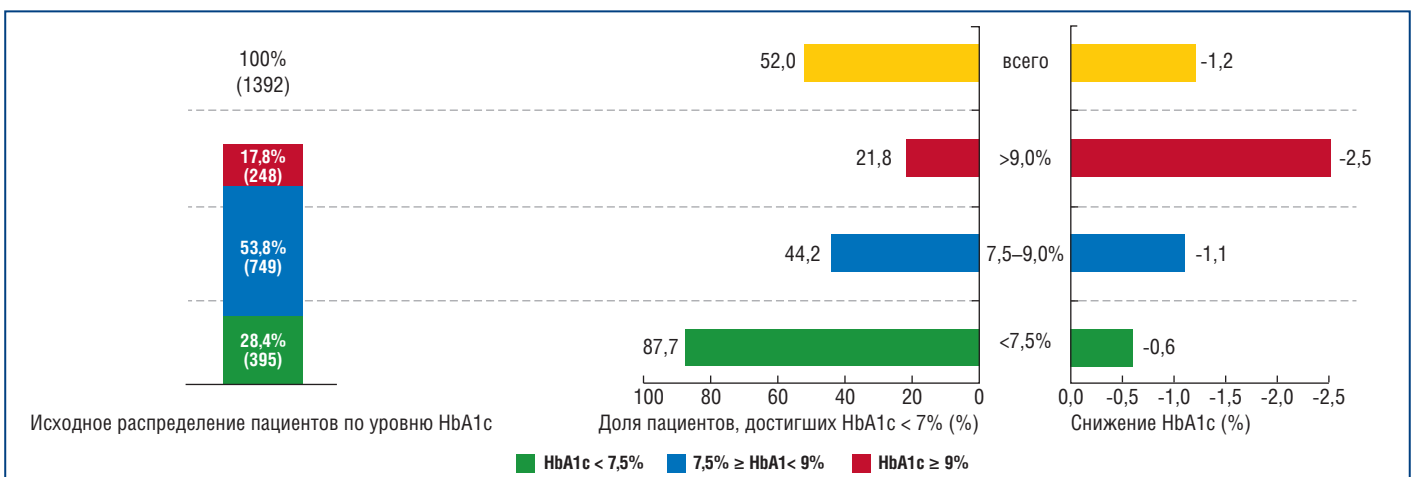


Рис. 2. Эффективность терапии в зависимости от исходного HbA1c

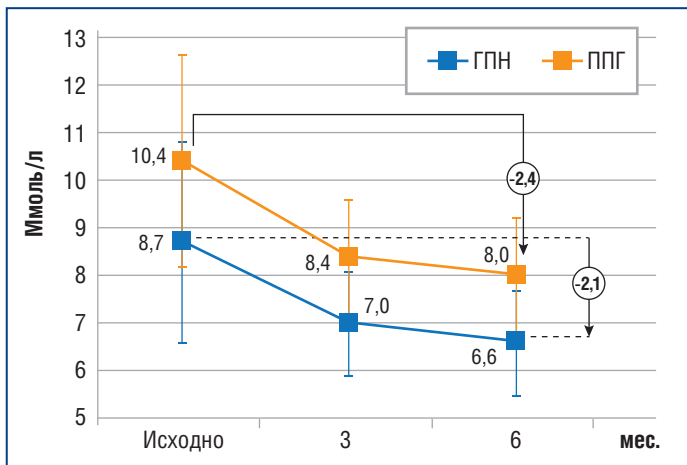


Рис. 3. Динамика показателей ГПН и ППГ на фоне терапии алоглиптином.

ГПН – содержание глюкозы в плазме натощак; ППГ – постприанальная гликемия

Динамика показателей липидного спектра

Уровень общего холестерина уменьшился на 0,5 ммоль/л к визиту 2 и на 0,7 ммоль/л к визиту 3 по сравнению с исходным. Изменение данного показателя было значимым только для пациентов с исходным значением HbA1c $\geq 7,5\%$, но $< 9,0\%$. Уровень триглицеридов в среднем снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,5 ммоль/л от исходного значения к визиту 3, при этом значимых различий в среднем изменении уровня триглицеридов между подгруппами не было выявлено. Уровень ЛПНП снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,6 ммоль/л от исходного значения к визиту 3. Уровень ЛПВП значимо не изменялся, существенных различий по этому показателю между подгруппами также не было выявлено.

Динамика массы тела

Масса тела и ИМТ оценивались на каждом визите. Исходно средняя масса тела составляла $90,6 \pm 16,5$ кг, на визите 2 – $89,0 \pm 15,9$ кг, на визите 3 – $88,0 \pm 15,5$ кг. Согласно тесту Вилкоксона данные изменения были значимы на уровне $p < 0,001$. Изменение ИМТ к визиту 3 было наиболее выраженным в группе пациентов с исходным HbA1c $< 7,5\%$ и составило $-1,1 \pm 1,6$ кг/м², тогда как в группах пациентов с HbA1c 7,5–9,0% и с HbA1c $\geq 9,0\%$ этот показатель равнялся $-0,9 \pm 1,4$ кг/м² и $-0,8 \pm 1,5$ кг/м² соответственно.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ ТЕРАПИИ
Доля пациентов, достигших HbA1c $< 7,0\%$ к визиту 3, составила 71% из тех, кто исходно не получал медикаментозной терапии, 52,1% – в группе монотерапии бигуанидами и 31% – в группе терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины. Изменение в уровне ГПН к визиту 3 среди данных групп пациентов также было наиболее выраженным в группе без предшествующей терапии – $-2,3 \pm 2,0$ ммоль/л против $-1,9 \pm 1,8$ ммоль/л и $-2,2 \pm 2,2$ ммоль/л соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Динамика уровня HbA1c к визиту 3 при различных видах исходной терапии

Вид терапии	Среднее \pm ст. откл.
Нет терапии (N=353)	-1,4 \pm 1,2
Монотерапия бигуанидами (N=661)	-1,1 \pm 0,8
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины (N=85)	-1,3 \pm 1,3
Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины (N=281)	-1,3 \pm 1,1
Бигуаниды + ингибиторы НГЛТ-2 (N=11)	-1,4 \pm 1,1
Другая комбинированная терапия (N=7)	-1,8 \pm 1,4
Всего (N=1399)	-1,2 \pm 1

При анализе динамики показателей веса в подгруппах с различной исходной терапией для массы тела были получены следующие результаты: у пациентов исходно без терапии СД2 – $-3,6 \pm 5,1$ кг, на монотерапии бигуанидами – $-2,6 \pm 3,7$ кг, при использовании комбинации бигуанидов и сульфонилмочевины – $-1,8 \pm 4,3$ кг. ИМТ в тех же подгруппах показал аналогичную динамику $-1,2 \pm 1,7$ кг/м², $-0,9 \pm 1,3$ кг/м², $-0,6 \pm 1,5$ кг/м² соответственно, что также свидетельствует о более выраженных изменениях в подгруппе пациентов без предшествующей терапии (рис. 4).

ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 1399 пациентов 96,9% (1356) принимали препарат Випидия® в течение всего периода исследования, 43 пациента (3,1%) прекратили прием препарата по различным причинам, и 19 пациентов из 43 были утрачены для дальнейшего наблюдения. Число пациентов, которым в ходе исследования был назначен хотя бы 1 допол-

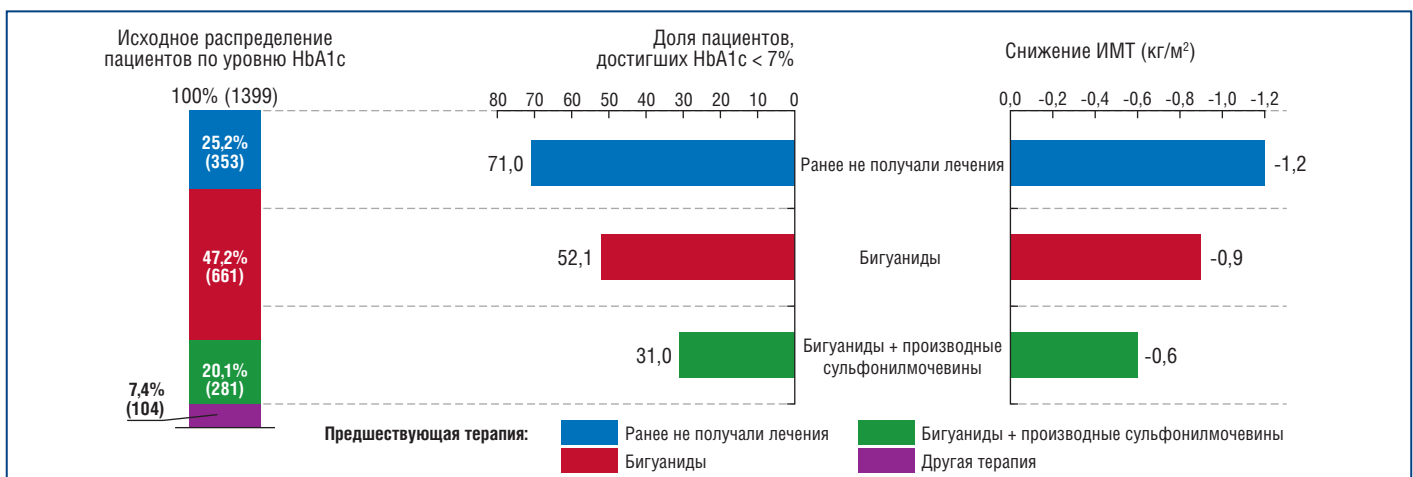


Рис. 4. Анализ подгрупп в зависимости от исходной терапии

нительный сахароснижающий препарат, для подгруппы, принимавшей 25 мг алоглиптина, составило 257 (19,1%), 17 (34%) — для подгруппы, принимавшей 12,5 мг. В целом доля таких пациентов составила 19,7%. Число пациентов, которым была назначена монотерапия исследуемым препаратом, в начале исследования достигало 227 (16,2%). Стартовая доза исследуемого препарата — 12,5 мг у 50 пациентов и 25 мг — у 1349 пациентов. Среднее время между первым приемом препарата Випидия® и назначением дополнительной сахароснижающей терапии составило $3,0 \pm 7,1$ нед. На момент начала исследования двухкомпонентную терапию исследуемым препаратом и метформинном получали 815 (58,3%) пациентов, алоглиптином и препаратами группы сульфонилмочевины — 66 (4,7%), алоглиптином и препаратами группы иНГЛТ-2 — 1 (0,1%). Трехкомпонентная терапия применялась в режиме метформин + препарат группы сульфонилмочевины и алоглиптин у 276 (19,7%) пациентов, у 10 (0,7%) — в режиме алоглиптин + метформин + препараты группы иНГЛТ-2, у 1 (0,1%) — алоглиптин + метформин + иной препарат. Один пациент (0,1%) проходил терапию в режиме алоглиптин + метформин + препарат группы сульфонилмочевины + препарат группы иНГЛТ-2.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Зарегистрированные во время исследования НЯ представлены в таблице 3. Все НЯ, зафиксированные за время наблюдения, были легкой или средней степени тяжести, при этом только одно (трахеобронхит) было расценено как НЯ средней тяжести. За время исследования не было зафиксировано серьезных НЯ. Ни одно из зарегистрированных НЯ, по мнению исследователей, не было связано с проводимой терапией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В зависимости от исходного уровня глюкозы в крови и целевого уровня HbA1c пациенту может быть назначен один сахароснижающий препарат или их комбинация. Существует несколько наиболее рациональных комбинаций: метформин (препарат первой линии, снижающий резистентность к инсулину) и препараты, повышающие секрецию инсулина: препараты сульфонилмочевины, глиниды, иДПП-4

или аГПП-1 [3]. Выбор схемы терапии определяется лечащим врачом в соответствии с алгоритмами лечения СД2. При этом в ходе лечения должна проводиться оценка клинического профиля пациентов, а также эффективности и безопасности препаратов. По этой причине в реальной клинической практике результаты лечения могут отличаться от продемонстрированных в клинических испытаниях.

Важность неинтервенционных наблюдательных исследований состоит в том, что они представляют собой реальную картину применения препарата в клинической практике. Основным критерием включения в подобные программы, как правило, служит состоявшееся до начала наблюдения назначение препарата. Данный критерий указывает на независимость назначения препарата от участия пациента в исследовании. Кроме того, в протоколах подобных исследований не содержится указаний врачу по ведению пациента, но допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, а выполнение соответствует научным целям исследования. В конечном итоге применение препарата всегда должно оцениваться в рутинной практике, что невозможно без проведения неинтервенционных наблюдательных исследований.

Данное исследование позволило установить клинические портреты пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. В исследовании участвовало больше женщин, чем мужчин (64,8% против 35,2%), большинство пациентов было моложе 65 лет (74,5%). Средний исходный ИМТ составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², средняя продолжительность СД2 — $4,4 \pm 5,1$ года. Более чем половине пациентов (52,8%) был поставлен диагноз менее чем за 3 года до начала исследования. На этапе скрининга у 71,4% пациентов была обнаружена артериальная гипертензия, у 18,4% — ишемическая болезнь сердца, у 15,2% — хроническая сердечная недостаточность. Частота других сопутствующих заболеваний была отмечена менее чем у 20% пациентов. Большинству пациентов (95,7%) была назначена доза препарата в 25 мг. В целом набранная группа пациентов соответствует общей популяции пациентов с СД2 в РФ.

Снижение показателя HbA1c нарастало с течением времени (от 0,8% к визиту 2 до 1,2% к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем), при этом данные изменения были статистически значимыми. Снижение уровня HbA1c до целевого значения <7,0% к визиту 3 было достигнуто у 52% пациентов. Доля пациентов, у которых снижение HbA1c было $\geq 0,3\%$, к визиту 3 составила 89,1%. Эффект от терапии при этом не зависел от возраста, пола, сердечно-сосудистого риска, длительности СД2. Следует отметить, что полученные результаты подтверждают данные об эффективности исследуемого препарата, ранее полученные в рамках рандомизированных исследований [12, 13].

Снижение уровня ГПН в большей степени наблюдалось у пациентов с более высокими исходными показателями HbA1c при прочих равных условиях. Аналогичным образом снижался уровень ППГ (на 1,9 ммоль/л от исходного к визиту 2 и на 2,4 ммоль/л от исходного к визиту 3).

В среднем снижение массы тела пациентов составило 1,5 кг к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем и 2,6 кг к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем. Средний ИМТ уменьшился на 0,5 кг/м² и 0,9 кг/м² по сравнению с исходным уровнем к визиту 2 и к визиту 3 соответственно. Следует отметить, что динамика данных показателей (массы тела и ИМТ) отмечалась в большей степени в группе пациентов,

Таблица 3. Наиболее часто встречавшиеся в исследовании нежелательные явления*

Характеристика		Количество (%)
Сосудистые заболевания	Гипертензия	10 (0,7%) [0,3–1,3]
	Инфекции	
	Острая инфекция верхних дыхательных путей	6 (0,4%) [0,2–0,9]
	Вирусный трахеит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Вирусная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Острая респираторная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Хронический пиелонефрит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Гипергликемия	3 (0,2%) [0,0–0,6]
Прочие состояния	Неэффективность лекарства	4 (0,3%) [0,1–0,7]
	Автономная нейропатия	2 (0,1%) [0,0–0,5]

*Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании чаще 1 раза.

Випдомет®
алоглиптин+метформин

Випидия®
алоглиптин

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

ВНИМАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД



Эффективное снижение гликемии в зависимости от исходных показателей каждого пациента¹



Длительное удержание гликемического контроля²



Благоприятный профиль кардиологической безопасности³



Випидия®
12,5 мг или 25 мг
1 таблетка
1 раз в сутки



Випдомет®
12,5 мг/1000 мг
12,5/500 мг
2 раза в сутки



1. Сахарный диабет, 2018;2(5):436. 2. Del Prado S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239-1246). 3. Witte W. B., et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; 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 Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазолилдидинону или инсулину. Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолилдидинону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинированном лечении метформин и алоглиптин в виде монопрепаратов; комбинированной терапии: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформин и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформин не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препараты Випидия® и Випдомет® должны назначаться в зависимости от исходных показателей гликемии. При назначении в дополнение к метформину или тиазолилдидинону окончательные дозы препаратов Випидия® и Випдомет® должны назначаться в зависимости от исходных показателей гликемии. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® 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 из-за отсутствия 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 эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назорингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолилдидиноном. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **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 физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монопрепаратов; комбинированной терапии: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформин и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препараты Випидия® и Випдомет® должны назначаться в зависимости от исходных показателей гликемии. При назначении в дополнение к метформину или тиазолилдидинону окончательные дозы препаратов Випидия® и Випдомет® должны назначаться в зависимости от исходных показателей гликемии. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** гиперчувствительность 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; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания), клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/ состояний, которые могут приводить к тяжелой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени, острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований в внутрисосудистом введении 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; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назорингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен 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 лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; www.takeda.com/ru
Дата выхода рекламы: сентябрь 2019.
RU/VIP/0719/0001
SAP 6224195



которые или не получали какого-либо лечения до включения в исследование, или получали метформин. По-видимому, это связано с более коротким анамнезом СД2.

Снижение уровня общего холестерина было выражено в большей степени в подгруппах пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет (до 3 лет, 3–5 лет и 5–10 лет) по сравнению с пациентами с длительностью заболевания от 10 лет и более. По всей видимости, динамика показателей липидного обмена также связана с лечением СД2 на более ранних этапах заболевания.

За время исследования также наблюдалось значимое снижение уровней триглицеридов и ЛПНП в динамике, без существенных различий в динамике ЛПВП. Следует отметить, что феномен снижения уровня триглицеридов ранее уже был описан для алоглиптина [14].

В целом алоглиптин показал хороший профиль безопасности. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Следует особо отметить, что в исследовании не было зафиксировано случаев панкреатита, а также НЯ, связанных с ухудшением течения сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты локального многоцентрового неинтервенционного проспективного наблюдательного исследования применения алоглиптина (Випидия®) в терапии пациентов с СД2 на территории РФ показывают значительное улучшение гликемического контроля у данных пациентов. Исследование позволило описать профили пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. Результаты наблюдения показали хорошую переносимость алоглиптина и низкую частоту развития НЯ. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Результаты согласуются с данными об эффективности алоглиптина, ранее полученными в рамках рандомизированных клинических исследований. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать широкое применение алоглиптина (Випидия®) в рамках одобренных показаний.

Дополнительная информация

Авторы выражают глубокую благодарность всем исследователям, принявшим участие в этом проекте: Агаджанян М.Ш., Албычевой М.В., Башинской С.А., Белошапкиной Н.В., Богдановой Л.Н., Булановой А.А., Вахно Л.П., Веремейчук Р.В., Войтенко И.Д., Головиной А.П., Головиной Е.А., Гришановой О.Л., Грошевой З.К., Гужихиной Е.Е., Доценко Д.А., Дучевой Н.Ф., Ерохиной Е.Н., Жариковой О.Б., Зилу А.В., Ивановой Е.К., Казнаковой Н.В., Кандалинцевой О.А., Канноевой И.И., Караджан О.В., Каторжанской Т.Ю., Каторжанскому В.К., Ковалевой Т.В., Кривко О.В., Кривошеевой А.А., Кузиной А.В., Куликовой Н.В., Кунгуровой Н.С., Леденцовой О.В., Малаховой О.В., Нагайченко О.А., Немчиновой Е.В., Нехаевой Т.И., Новицкой А.Б., Осташевской Н.Д., Пак Ю.Д., Погореловой А.С., Поташовой А.Г., Пряхиной О.И., Пугачевой Е.Е., Сагировой С.С., Сакаевой Н.А., Сафроновой Т.И., Свицкерской Т.А., Скрипниковой Е.В., Согомонян К.В., Солуяновой Т.Н., Тен О.Л., Титовой О.И., Уткиной И.М., Учакиной Е.В., Федоровой М.В., Филлиповой Я.В., Фокиной И.Г., Фургал Л.В., Харахулах М.И.,

Чубирко И.П., Чукуровой Л.А., Шиловой Л.А., Шуваловой И.Г., Яковлевой Н.М., Яковлевой О.В., Яковченко О.А. Научно-техническая поддержка в подготовке рукописи и анализе данных данной статьи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке компании «Такеда».

Конфликт интересов

Шестакова М. В. как национальный координатор исследования принимала участие в экспертных советах, связанных с проведением исследования.

Качко В.А. — штатный сотрудник (медицинский советник) компании «Такеда Россия».

Участие авторов

Шестакова М.В. и Качко В.А. принимали участие в анализе и интерпретации данных, редактировании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для ее подачи к публикации.

Литература

1. WHO | Diabetes. WHO 2017. (Electronic source). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (access date 31.07.2019).
2. Атлас диабета IDF, издание 8-е, 2017. (Электронный источник). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (дата доступа 31.07.2019). [IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. (Electronic source). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (access date 07.31.2019) (in Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.; 2019. DOI: 10.14341/DM2015S1-112. [Clinical recommendations "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus" Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition. M.; 2019. DOI: 10.14341/DM2015S1-112 (in Russ.)].
4. Sun Z., Zheng F., Wu S. et al. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:249–255. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.018.
5. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
6. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;14:88–98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерально-го регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2018;21:144–159. DOI: 10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal register of diabetes mellitus. *Sugar Diabetes*. 2018;21:144–159. DOI: 0.14341/DM9686 (in Russ.)].
8. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:3–12. DOI: 10.1016/j.pcd.2016.09.003.
9. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
10. Goodman L.A. On Simultaneous Confidence Intervals for Multinomial Proportions. *Technometrics*. 1965;7:247–254. DOI: 10.1080/00401706.1965.10490252.
11. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects — WMA — The World Medical Association 2013. (Electronic source). URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (access date 31.07.2019).
12. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. 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;63:46–55.
13. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31:2315–2317.
14. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55:915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.