

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (РКНПК); 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация

Сахарный диабет является важной проблемой здравоохранения во всех странах мира. Наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2) способствует развитию атеросклероза и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Коррекция уровня гликемии служит важнейшим условием профилактики сосудистых осложнений у больных СД2. Возможности снижения риска ССО на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами продолжают изучаться. В этом отношении перспективны представители инновационных классов пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сердечно-сосудистые осложнения.

EFFICIENCY AND SAFETY OF THE ORAL HYPOGLYCAEMIC AGENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Makeeva E.I., Oskola E.V., Shubina A.T., Karpov Yu.A.

Russian Cardiology Research and Production Complex (RCRPC); 15a 3-Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation

Diabetes mellitus is an important problem for every country in the world. The type 2 diabetes mellitus (T2DM) enables development of atherosclerosis and increases the risk of cardiovascular disease. Blood glucose control has been shown to be the most relevant factor for the prevention of the cardiovascular complications in T2DM patients. The cardiovascular protective effect of oral antidiabetic drugs is still under investigation. In this respect, we concern to be prospective the innovative oral hypoglycaemic agents such as the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – важная проблема здравоохранения во всех странах мира. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. в мире было зарегистрировано 382 млн больных СД. К 2035 г. ожидается увеличение числа таких больных до 592 млн [1]. В Российской Федерации также наблюдается тенденция роста заболеваемости СД, причем преимущественно за счет СД 2-го типа (СД2). Так, за последние 10 лет число больных СД в России удвоилось. Согласно Государственному регистру больных сахарным диабетом, на 1 января 2013 г. в России было 3 млн 779 тыс. больных СД, из них 90% – это больные СД2 [2]. В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром за период с 2002 по 2010 г., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД превышает зарегистрированное в 3-4 раза [3]. Примерно 80% больных СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При наличии СД риск развития ишемической болез-

ни сердца (ИБС) в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией, а риск ишемического инсульта – в 6 раз [4, 5, 6]. В связи с этим основной стратегией лечения больных СД является предотвращение развития сосудистых осложнений, что включает в себя строгий контроль гликемии, артериального давления, а также антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию [5, 6, 7]. В настоящее время большой интерес представляет поиск сахароснижающих препаратов, которые характеризовались бы не только высокой гипогликемической эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности в отношении развития ССО.

ЦЕЛИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД считается гипергликемия. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между повышением уровня глюкозы в крови натощак, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и увеличением риска ССО. Результаты многоцентрового

проспективного исследования по первичной профилактике осложнений СД UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали: достижение контроля гликемии (средний уровень HbA_{1c} – 7,0%) позволяет снизить частоту развития микрососудистых осложнений на 25% по сравнению с больными, у которых уровень HbA_{1c} на фоне лечения был более высоким (7,9%) [8]. В то же время в течение десятилетнего наблюдения не было получено достоверных данных о влиянии степени компенсации СД на риск развития макрососудистых осложнений. Тем не менее наблюдение за больными в данном исследовании было продолжено еще в течение 8 лет. После общего периода наблюдения около 18 лет (10 лет активного наблюдения и 8 лет пассивного) среди пациентов из группы интенсивного гликемического контроля частота инфаркта миокарда и смертность были существенно ниже, чем среди пациентов, получавших стандартное лечение [9]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), завершившемся в 2009 г., было показано, что интенсификация гликемического контроля (уровень HbA_{1c} <6%) приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со стандартным гликемическим контролем (целевое значение HbA_{1c} <7,9%) [10]. Однако в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) в группе интенсивного лечения с целевыми уровнями HbA_{1c} 6,5% увеличения сердечно-сосудистой смертности не отмечалось [11].

Учитывая результаты, полученные в ходе этих крупномасштабных исследований, международные и российские эксперты рекомендовали придерживаться индивидуального подхода к лечению больных СД2 [12, 3]. Более строгий контроль гликемии (целевые уровни HbA_{1c} 6,0-6,5%) может быть оправдан у больных СД2 с небольшой продолжительностью заболевания и долгой ожидаемой продолжительностью жизни, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, при условии, что целевые значения HbA_{1c} могут быть достигнуты без риска ги-

погликемии или других серьезных побочных эффектов сахароснижающей терапии [13, 14]. Напротив, менее жесткие целевые рамки HbA_{1c} (уровень 7,5-8,0% и несколько выше) оправданы для пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе, имеющих сокращенную ожидаемую продолжительность жизни, ССО в анамнезе и другие серьезные сопутствующие заболевания, или для тех больных, у которых трудно или невозможно достичь целевых значений гликемии несмотря на обучение самоконтролю, повторное консультирование или на фоне интенсификации терапии путем назначения комбинаций сахароснижающих препаратов, в том числе инсулина [13, 15].

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Согласно Рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), среди препаратов для контроля гликемии выделяют три группы:

- 1) инсулин и его модификаторы (инсулин, сульфонилмочевина, меглитиниды (глиниды), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4);
- 2) препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин, пиоглитазон);
- 3) ингибиторы всасывания глюкозы (ингибиторы альфа-гликозидазы и натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2)) [16].

Производные сульфонилмочевины

Одними из первых пероральных сахароснижающих препаратов стали применяться производные сульфонилмочевины (ПСМ). Снижение уровня гликемии под влиянием препаратов данной группы достигается за счет стимуляции секреции инсулина, благодаря чему осуществляется контроль постпрандиальной гликемии (уровня гликемии после еды). Однако у ряда исследователей возникли опасения

Макеева Елена Игоревна – аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Оскола Елена Васильевна** – аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Шубина Анна Тимофеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Карпов Юрий Александрович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК; первый зам. ген. директора РКНПК, зам. ген. директора по науке РКНПК.

Для корреспонденции: Макеева Елена Игоревна – 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 824 62 09. E-mail: lenokmma@mail.ru

Makeeva Elena Igorevna – postgraduate student of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Oskola Elena Vasil'evna** – postgraduate student of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Shubina Anna Timofeevna** – MD, PhD, researcher of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Karpov Yuriy Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Head of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology; the First Deputy Director General, RCRPC; Deputy Director General for science, RCRPC.

Correspondence to: Makeeva Elena Igorevna – 15a 3-Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 824 62 09. E-mail: lenokmma@mail.ru

по поводу безопасности ПСМ. По результатам исследования UGDP (University Group Diabetes Program Study, 1970) была выдвинута гипотеза о том, что препараты из этой группы могут повышать сердечно-сосудистую смертность [17]. Однако в более поздних исследованиях UKPDS и ADVANCE это предположение не подтвердилось [8, 11]. В настоящее время в клинической практике используются ПСМ второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид) и третьего (глимепирид) поколений. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне приема ПСМ становится развитие гипогликемии (причем при применении ПСМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами), что особенно опасно у больных с ИБС. Однако следует отметить, что тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ относительно редки и встречаются преимущественно у пожилых людей.

Метформин

В настоящее время в качестве стартовой терапии в отсутствие специфических противопоказаний рекомендован единственный лекарственный препарат группы бигуанидов – метформин. Препарат уменьшает продукцию глюкозы печенью, увеличивает чувствительность тканей к инсулину. Метформин эффективно снижает уровень базальной гликемии (в ночные часы и натощак). По степени влияния на уровень HbA_{1c} метформин сравним с ПСМ: обе группы препаратов приводят к снижению уровня HbA_{1c} на 1,5% [18]. Метформин также характеризуется рядом дополнительных благоприятных метаболических эффектов: способствует уменьшению и стабилизации массы тела, оказывает воздействие на липидный спектр крови (повышает содержание холестерина липопротеидов высокой плотности, снижает уровень триглицеридов), увеличивает активность фибринолитической системы крови. Среди преимуществ данного препарата следует выделить отсутствие риска развития гипогликемии при применении в качестве монотерапии, хорошую переносимость, сравнительно низкую стоимость. По данным исследования UKPDS, в группе терапии метформинном было отмечено снижение риска инфаркта миокарда на 39% ($p=0,01$) и общей смертности на 36% ($p=0,01$) в сравнении с контролем [8, 19]. Препарат не следует назначать при анемиях, хронической сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности; рекомендуется с осторожностью применять при нарушении азотовыделительной функции почек из-за риска развития лактатацидоза. В последних исследованиях показано, что применение метформина безопасно у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин [20].

Пиоглитазон

Среди классов сахароснижающих препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, выделяются тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны. По механизму действия ТЗД относятся к классу агонистов PPAR γ -рецепторов, снижение гликемии достигается преимущественно за счет повышения чувствительности периферических тканей (в основном печени, мышечной и жировой ткани) к эндогенному и экзогенному инсулину [21]. Наиболее изучены два представителя этого класса препаратов: пиоглитазон и росиглитазон. По результатам двойного слепого рандомизированного проспективного многоцентрового исследования PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) выявлено замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) у пациентов с СД2 под влиянием терапии пиоглитазоном по сравнению с глимепиридом в течение 18 месяцев лечения [22]. В других рандомизированных клинических исследованиях отмечена способность пиоглитазона к снижению скорости прогрессирования толщины комплекса интима – медиа в сонных артериях [23].

Проведено несколько метаанализов, показавших относительное увеличение риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в группе терапии росиглитазоном [24]. В 2010 г. было прекращено исследование TIDE (Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation), в котором проводилось прямое сравнение эффективности и сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона и пиоглитазона у больных СД2. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) рекомендовало прекратить производство всех росиглитазонсодержащих сахароснижающих препаратов, лицензированных в Европе [25].

В том же году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало компаниям-производителям внести в инструкцию по применению росиглитазона дополнения о повышении сердечно-сосудистого риска при применении этого лекарственного препарата. После анализа данных длительных клинических исследований и многостороннего обсуждения вопроса о сердечно-сосудистой безопасности препарата и результатов исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) эксперты FDA в ноябре 2013 г. рекомендовали удалить из инструкции по медицинскому применению росиглитазона внесенную в 2010 г. информацию по ограничению использования препарата [26].

Акарбоза

Акарбоза снижает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте за счет ингибирования альфа-гликозидазы, ключевого фермента расщепления поли- и олигосахаридов. Препарат способствует уменьшению уровня постпрандиальной гликемии и уровня HbA_{1c} на 1,3%. Акарбоза может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Основным побочным эффектом является расстройство желудочно-кишечного тракта (метеоризм, жидкий стул, боли в животе) [27].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Первым представителем нового класса препаратов стал дапаглифлозин. Действие препарата основано на ингибировании SGLT2 в проксимальных почечных канальцах, что приводит к уменьшению реабсорбции глюкозы и, как следствие, снижению глюкозы плазмы и уровня HbA_{1c} . Результаты метаанализа данных 12 рандомизированных клинических исследований показали, что добавление дапаглифлозина к стандартной сахароснижающей терапии приводит к статистически значимому снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,56%, глюкозы плазмы натощак – на 1,11 ммоль/л, массы тела – на 2,23 кг [28]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД2 – DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) [29].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

В последние годы активно изучаются новые возможности патогенетической терапии СД2, в том числе роль инкретинов, гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Наиболее изучены глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. Инкретины синтезируются К- и L-клетками кишечника в ответ на пищевой раздражитель [30, 31]. Их способность усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижать глюкозозависимую секрецию α -клетками глюкагона получила название инкретинового эффекта. У здоровых людей около 70% постпрандиальной секреции инсулина связано с действием инкретинов [32]. У пациентов с СД2 имеется нарушение инкретинового эффекта за счет нескольких механизмов: изменения секреции инкретинов, ускоренного метаболизма этих гормонов и снижения чувствительности рецепторов к ним [33]. Это проявляется уменьшением секреции

ГПП-1, снижением чувствительности β -клеток к ГПП-1 и значительным нарушением инсулинотропного эффекта ГИП [34].

ГПП-1 принадлежит к суперсемейству пептидных гормонов «глюкагон – секретин» и по аминокислотной последовательности похож на молекулу глюкагона [31]. ГПП-1 секретируется энтероэндокринными L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника. Основным органом-мишенью для ГПП-1 служат островки Лангерганса: взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β -клеток, в конечном итоге приводит к стимуляции секреции инсулина [33]. ГПП-1 считается одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина [34]. Благодаря усилению экзоцитоза секреторных гранул из β -клеток, содержащих инсулин, ГПП-1 влияет на α -клетки поджелудочной железы посредством глюкозозависимого механизма, подавляя секрецию глюкагона, что, в свою очередь, контролирует постпрандиальный уровень гликемии [35]. Рецепторы к ГПП-1 помимо поджелудочной железы обнаружены в таких органах и тканях, как желудок, тонкая кишка, головной мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце [34]. Благодаря воздействию через рецепторы в центральной нервной системе этот пептидный гормон способствует замедлению опорожнения желудка, что приводит к снижению постпрандиального уровня глюкозы крови [31]. ГПП-1 также относится к сильным анорексигенным гормонам: действуя через центральную нервную систему, он способствует развитию чувства насыщения [36].

Еще один представитель инкретинов – ГИП – секретируется энтероэндокринными K-клетками, большая часть которых находится в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. После приема углеводов и жиров его концентрация в плазме крови возрастает в 10-20 раз [35]. ГИП существенно усиливает секрецию инсулина. В отличие от ГПП-1, который глюкозозависимо стимулирует секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, ГИП оказывает глюкагонотропное действие в условиях нормального уровня глюкозы крови, что служит серьезным препятствием для применения ГИП при СД2, так как его глюкозозависимое глюкагонстимулирующее действие может негативно сказаться на гликемии [37]. Рецептор к ГИП обнаружен в адипоцитах [38], где данный пептид усиливает транспорт глюкозы [39], стимулирует синтез жирных кислот [40] и повышает активность липопротеиновой липазы [41], а также способствует включению жирных кислот в жировую ткань [42]. Вышеперечисленные эффекты приводят к увеличению массы жировой ткани в организме, что в конечном итоге может вызвать

нежелательное увеличение массы тела. В связи с этим применение препаратов ГИП в лечении СД2 затруднительно.

Учитывая короткий период полужизни ГПП-1 вследствие быстрой инактивации под влиянием фермента ДПП-4 с образованием неактивных метаболитов, его применение в клинической практике в качестве натурального препарата не представляется возможным. Решением проблемы стала разработка препаратов для инъекционного введения – резистентных к действию фермента ДПП-4 миметиков и аналогов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и пероральных препаратов – ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и др.) [35].

Фермент ДПП-4 относится к классу сериновых протеаз; обнаружен на щеточной кайме кишечных клеток, мембранах печеночных клеток, в капиллярах, а также в растворимой форме в плазме крови [43]. Под влиянием ДПП-4 ГИП и ГПП-1 быстро инактивируются [44, 45, 46, 47] и теряют способность стимулировать секрецию инсулина. Ингибирование ДПП-4 приводит к повышению уровня и активности инкретинов и пролонгированию их действия. Эффект ингибиторов ДПП-4 является глюкозозависимым, благодаря чему риск развития гипогликемии на фоне их применения минимальный [48, 49]. Ингибиторы ДПП-4 повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкогена в плазме крови, подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, улучшают функцию островковых клеток, что приводит к улучшению гликемического контроля [48]. У больных с избыточной массой тела или ожирением прием ингибиторов ДПП-4 не приводит к увеличению массы тела [50].

Первый пероральный ингибитор ДПП-4 ситаглиптин начал применяться в клинической практике в 2006 г. как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулином. Позже появились вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и другие представители класса ингибиторов ДПП-4. Среди преимуществ данной группы препаратов можно выделить отсутствие влияния на массу тела, минимальный риск развития гипогликемии, хорошую переносимость.

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, ингибиторы ДПП-4 могут применяться в начале лечения СД2 в качестве монотерапии или в комбинации с метформином (при исходном уровне HbA_{1c} 6,5-7,5 и 7,6-9% соответственно). Назначение этой группы препаратов особенно показано больным с избыточной массой тела или ожирением, лицам пожилого возраста с высоким риском развития гипогликемии, пациен-

там с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Имеются данные о том, что ингибиторы ДПП-4 обладают дополнительными ангиопротективными свойствами: оказывают противовоспалительный эффект, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность альбуминурии. Все это может иметь клиническое значение для предотвращения развития макрососудистых осложнений СД2 [51].

Получены экспериментальные данные, указывающие на противовоспалительные и антиатеросклеротические эффекты ингибиторов ДПП-4. Так, под влиянием ситаглиптина отмечалось значительное угнетение процессов активации, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, увеличение активности каспазы-3, снижение адгезии моноцитов [52], а также уменьшение активности матриксных металлопротеиназ-9 и увеличение синтеза коллагена в стенке корня и дуги аорты у мышей [53]. В исследованиях на тучных крысах с СД2 показано, что ситаглиптин способствует предотвращению каротидных рестенозов: отмечалось значительное и дозозависимое уменьшение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий [54]. В других экспериментальных работах алоглиптин уменьшал экспрессию интерлейкина-6 и -1β в атеросклеротических бляшках у мышей с СД2 [47]. Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии терапии ингибиторами ДПП-4 на замедление прогрессирования атеросклероза.

Ингибиторы ДПП-4 способны благоприятно влиять на функцию эндотелия. В клинических исследованиях на фоне терапии ситаглиптином, саксаглиптином и вилдаглиптином показано улучшение функции эндотелия благодаря восстановлению биодоступности оксида азота [55, 56]: отмечалось увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, в то время как эндотелийнезависимая вазодилатация не изменялась [57, 58].

В некоторых исследованиях был подтвержден гипотензивный эффект ингибиторов ДПП-4. В ряде работ показано, что ситаглиптин и вилдаглиптин оказывают ангиопротективное действие при СД2 за счет уменьшения выраженности окислительного стресса и уменьшения накопления конечных продуктов гликирования в кардиомиоцитах. Это важно, поскольку уровень конечных продуктов гликирования и их рецепторов ассоциируется с риском развития сосудистых осложнений при СД [59, 60].

В эксперименте получены интересные данные о возможных кардиопротективных свойствах препаратов, воздействующих на систему инкретинов. Так, ситаглиптин ограничивал размер инфаркта миокарда в исследованиях на животных [61, 62]. Вилдаглиптин путем повышения уровня активного ГПП-1 в плазме крови увеличивал сократительную

1 раз в день Янувия® (ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации
с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® – значительная эффективность, которая нужна вашим пациентам с СД 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- эффективность, сравнимая с препаратами сульфонилмочевины
- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии в сравнении с препаратами сульфонилмочевины
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день



ЛИДЕР ПО КОЛИЧЕСТВУ НАЗНАЧЕНИЙ В МИРЕ!
ОДОБРЕН К ПРИМЕНЕНИЮ В 107 СТРАНАХ МИРА!
БОЛЕЕ 290 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ⁵
ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
В ИССЛЕДОВАНИЯХ
НА ПРОТЯЖЕНИИ 2-Х ЛЕТ⁷

Янумет® (ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов,
плохо контролируемых на фоне лечения метформином

ЯНУМЕТ® – мощная эффективность со старта

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до -4,1% у большего количества пациентов при стартовой терапии⁸
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Ссылки:

1. Data on file, MSD.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD.
5. Clinicaltrials.gov (от 2 августа 2012).
6. Одобрен к применению в России с октября 2007 года grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx (от 2 августа 2012).
7. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:1-21.
8. Шестакова МВ. Сахарный диабет 3: 2010

Избранная информация по безопасности.

ЯНУВИЯ (ситаглиптин).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей моложе 18 лет. **С осторожностью.** Почечная недостаточность. **Побочное действие.** Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2 и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3 и 2,1%, тошнота – 1,4 и 0,6%, рвота – 0,8 и 0,9%, диарея – 3,0 и 2,3%.

ЯНУМЕТ (ситаглиптин/метформин гидрохлорид)

Противопоказания. Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата ЯНУМЕТ. Сахарный диабет 1 типа. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки > 1,5 и > 1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин)), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллеса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе). Применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Детский возраст до 18 лет. **Побочное действие.** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптином и метформином в целом хорошо переносилось больными сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптином и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. **Комбинированное лечение ситаглиптином и метформином. Стартовая терапия.** Список побочных реакций, встречавшихся в группе стартовой терапии комбинацией из 50 мг ситаглиптина и 500 или 1000 мг метформина (в режиме 2 раза в день) с частотой > 1% (и большей, чем в группе лечения плацебо), включает: диарея – 3,5%, тошнота – 1,6%, диспепсия – 1,3%, метеоризм – 1,3%, рвота – 1,1%, головную боль – 1,3% и гипогликемию – 1,1%.

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Merck & Co., Inc, NJ, USA.
Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

Перед назначением любого из препаратов, упомянутых в этом материале, пожалуйста, прочтите полную инструкцию к медицинскому применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Адрес: 000 "МСД Фармасьютикалс", Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00 Факс: +7 (495) 916 70 94 www.merck.com



08.2013 Реклама

DMB-1074304-0028, 08.2013

активность левого желудочка и улучшал питание миокарда, способствовал нормализации липидного обмена [53, 54]. На фоне приема линаглиптина в эксперименте отмечено значительное уменьшение размеров инфаркта миокарда и ишемии тканей, что сочеталось со значительным повышением концентрации эндогенного ГПП-1 [63]. Среди других органопротективных свойств следует выделить ренопротекцию: в исследованиях на крысах с СД вилдаглиптин уменьшал протеинурию, альбуминурию, соотношение альбумина и креатинина, улучшал клиренс креатинина [64].

Недавно было инициировано несколько крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. В 2013 г. завершилось исследование SAVOR TIMI 53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus). В нем участвовали 16 492 больных с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска. Пациенты были рандомизированы в группы терапии саксаглиптином и плацебо в дополнение к общепринятой сахароснижающей терапии. Средний срок наблюдения составил 2,1 года. По результатам исследования в группе лечения саксаглиптином не было отмечено прироста или уменьшения числа сердечно-сосудистых событий. Таким образом, была подтверждена безопасность применения саксаглиптина у больных с высоким риском ССО [65].

В настоящее время проводится плацебоконтролируемое исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в котором планируется оценить влияние терапии ситаглиптином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от степени компенсации СД (HbA_{1c} 6,5-8,0%) [66].

В плацебоконтролируемом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) предполагается изучить влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Согласно предварительным результатам, уровень HbA_{1c} достоверно более выражено снизился в группе приема алоглиптина ($p < 0,001$), в то время как частота основных макрососудистых осложнений оказалась сопоставимой при применении алоглиптина и плацебо [49, 67].

Исследование CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) посвящено изучению эффективности и безопасности терапии линаглиптином у больных СД2 с высоким сердечно-сосудистым ри-

ском, оценке влияния терапии линаглиптином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у этой категории больных по сравнению с пациентами, принимающими глимепирид [49, 68]. В исследовании 777 пациентов включены в группу лечения линаглиптином и 775 – в группу лечения глимепиридом, из них первичные конечные точки оценивались у 764 и 755 пациентов соответственно. Анализ предварительных результатов показал, что в группе терапии линаглиптином было значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий в сравнении с пациентами, получавшими глимепирид (12 и 26 пациентов; относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал 0,23-0,91; $p=0,0213$) [69]. Исследование планируется завершить в 2018 г. [49, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компенсация нарушений углеводного обмена – необходимое условие замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2. Вместе с тем установлено, что представители некоторых классов пероральных сахароснижающих препаратов (например, ингибиторы ДПП-4) обладают дополнительными ангиопротективными свойствами. Возможности снижения риска ССО на фоне терапии данными препаратами продолжают изучаться. В этом отношении перспективными являются представители новых классов пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ингибиторы ДПП-4.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. М.: Информполиграф; 2013. (Dedov II, Shestakova MV. [Algorithms of the specialized medical aid for diabetes mellitus patients]. 6th edition. Moscow: Informpoligraf; 2013. Russian).
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011; (4):6-17. (Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AYU, Mkrumyan AM, Petunina NA, Sukhareva OYu. [Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus]. Sakharnyy diabet. 2011; (4): 6-17. Russian).
4. Tuomilehto J, Rastenyte D, Qiao Q, Jakovljevic D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. In: De Fronso RA, Ferranini E, Keen H, Zimmet P, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd edition. Milan: John and Wiley Sons; 2004.
5. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and

- women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75(6 Pt 2):65-73.
6. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8.
 7. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8.
 8. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S27-31.
 9. Davis TME, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Circulation*. 2013;127(9):980-7.
 10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
 11. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
 12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
 13. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):554-9.
 14. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, Munichoodappa CS, Pan CY, Rosenthal W, Shestakova M, Wolnik B, Woo V, Yang WY, Yilmaz MT; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1421-5.
 15. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*. 2011;305(13):1350-1.
 16. Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1824.
 17. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19 Suppl:789-830.
 18. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(6):737-54.
 19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
 20. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24(10):1160-3.
 21. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
 22. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Laroche R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-73.
 23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572-81.
 24. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
 25. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2010 Sep 24 [Internet]. Press release EMA/CHMP/394406/2010. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500097046.pdf.
 26. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia [Internet]. [cited 2013 Nov 25]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm376365>
 27. Spengler M, Schmitz H, Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus: a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(10):651-9.
 28. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004619.
 29. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>
 30. Аметов АС. Современные методы терапии сахарного диабета 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008;(4):170-177. (Ametov AS. [Contemporary methods to treat type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;(4):170-7. Russian).
 31. Мкртумян АМ. Патофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа. *Лечащий врач*. 2008;(3):92-5. (Mkrtyunyan AM. [Pathophysiological approach to treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Lechashchiy vrach* 2008;(3):92-5. Russian).
 32. Kjems LL, Holst JJ, Vøglund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003;52(2):380-6.
 33. Fehmman HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*. 1992;130(1):159-66.
 34. Аметов АС, Карпова ЕВ. Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(23):1410-15. (Ametov AS, Karpova EV. [Incretinomimetics – a new stage in treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;18(23):1410-15. Russian).
 35. Аметов АС, Карпова ЕВ. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008;(28):1854-7. (Ametov AS, Karpova EV. [A new opportunity to achieve positive outcome in treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;(28):1854-7. Russian).
 36. Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of the islet cell mass. *Medscape Diabet Endocrinol*. 2004;6(2):134-8.
 37. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Nauck MA. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. 2003;46(6):798-801.
 38. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(9):4004-7.
 39. Eckel RH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes*. 1979;28(12):1141-2.
 40. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the enteropancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis

- in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol.* 1991;130(2):267-72.
41. Knapper JM, Puddicombe SM, Morgan LM, Fletcher JM. Investigations into the actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1(7-36) amide on lipoprotein lipase activity in explants of rat adipose tissue. *J Nutr.* 1995;125(2):183-8.
 42. Beck B, Max JP. Gastric inhibitory polypeptide enhancement of the insulin effect on fatty acid incorporation into adipose tissue in the rat. *Regul Pept.* 1983;7(1):3-8.
 43. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept.* 1999;85(1):9-24.
 44. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995;44(9):1126-31.
 45. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type II diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3575-81.
 46. Pederson RA, Kieffer TJ, Pauly R, Kofod H, Kwong J, McIntosh CH. The enteroinular axis in dipeptidyl peptidase IV-negative rats. *Metabolism.* 1996;45(11):1335-41.
 47. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136(8):3585-96.
 48. Аметов АС, Карпова ЕВ. Клиническое использование ингибитора ДПП-4 – вилдаглиптина при сахарном диабете 2 типа. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(14):887-91. (Ametov AS, Karpova EV. [Clinical application of DPP-4-vildagliptin-inhibitor in type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;18(14):887-91. Russian).
 49. Cobble ME, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:6.
 50. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2009;49 Suppl 1:S30-40.
 51. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1681-5.
 52. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E, Kurokawa H, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Maeda H, Izumiya Y, Kaikita K, Sumida H, Jinnouchi H, Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Takeya M, Ogawa H. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):265-76.
 53. Vittone F, Liberman A, Vasic D, Ostertag R, Esser M, Walcher D, Ludwig A, Marx N, Burgmaier M. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in ApoE (-/-) mice. *Diabetologia.* 2012;55(8):2267-75.
 54. Lim S, Choi SH, Shin H, Cho BJ, Park HS, Ahn BY, Kang SM, Yoon JW, Jang HC, Kim YB, Park KS. Effect of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats. *PLoS One.* 2012;7(4):e35007.
 55. Liu L, Liu J, Wong WT, Tian XY, Lau CW, Wang YX, Xu G, Pu Y, Zhu Z, Xu A, Lam KS, Chen ZY, Ng CF, Yao X, Huang Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension.* 2012;60(3):833-41.
 56. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Walter MF, Bellamine A, Jacoby A, Mizuno Y, Malinski T. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(9):774-83.
 57. Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, Ikeda T, Kirinoki-Ichikawa S, Tanaka K, Mizuno K. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1364-70.
 58. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2072-7.
 59. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, Yamagishi S. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res.* 2011;63(5):383-8.
 60. Lenski M, Kazakov A, Marx N, Böhm M, Laufs U. Effects of DPP-4 inhibition on cardiac metabolism and function in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(6):906-18.
 61. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):925-52.
 62. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(5):H1454-65.
 63. Hocher B, Sharkovska Y, Mark M, Klein T, Pfab T. The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI 14361 reduce infarct size after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):87-93.
 64. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340(2):248-55.
 65. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz Itamar, for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
 66. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(6):983-9.e7.
 67. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
 68. Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharaya S, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes.* 71th Scientific Sessions 2011;LB11.
 69. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380(9840):475-83.
 70. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.