

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ТИПА В КЫРГЫЗСТАНЕ

М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, Р.Э. Тургумбекова, Н.М. Эсенгелдиева

Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Для профилактики осложнений СД 2-типа необходимо достижение нормогликемии за счет оптимизации лечения. Одним из них является внедрение новых поколений лекарств, например, ингибитора дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии. Преимуществом является не только устранение метаболических нарушений, но и сохранение активности клеток поджелудочной железы и стимулирование секреции инсулина. В статье приведены современный анализ литературы по изучению эффективности и безопасности препарата дипептидилпептидазы в комбинированной терапии и собственный опыт его применения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-типа, ингибитор дипептидилпептидазы-4, метформин.

2-ТИПТЕГИ КАНТ ДИАБЕТИН ДАРЫЛООДОГУ КЫРГЫЗСТАНДАГЫ ЖАҢЫ БАГЫТТАР

М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, Р.Э. Тургумбекова, Н.М. Эсенгелдиева

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы

Эндокринология курсу менен ички ооруулардын пропедевтика кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: 2-типтеги кант диабетин кабылдоолорун алдын алууда дарылоону оптимизациялоо аркылуу нормогликемияга жетуу керек. Алардын бири жаны муундагы дары-дипептидилпептидаза-4 ингибиторун дарылоодо колдонуу. Артыкчылыктарынын бири метоболикалык бузулуулардан арылуу гана эмес, уйку без клеткаларынын активдуулугун сактап калуу менен бирге инсулиндин болуп чыгаруусун стимуляциялоо. Илимий макалада заманбап дары дипептидилпептидаза-4 ингибиторунун дарылоодогу эффективдуулугу, коопсуздуулугу жана колдонуудагы тажырыйбалар келтирилген.

Негизги сөздөр: 2-тип кант диабетин, дипептидилпептидаза-4 ингибитору, метформин.

NEW DIRECTIONS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 2 IN KYRGYZSTAN

M.S. Moldobaeva, A.V. Vinogradova, R.E. Turgumbekova, N.M. Esengeldieva

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev,

Department of propaedeutics of internal diseases with the course of endocrinology

Bishkek, the Kyrgyz Republic

Abstract: To prevent complications of diabetes mellitus 2, it is necessary to achieve normoglycemia by optimizing treatment. One of them is the introduction of new generations of drugs, for example, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 in combination therapy. Advantage is not only the elimination of metabolic violations, but also the preservation of pancreatic cell activity and stimulation of insulin secretion. The article presents a modern analysis of the literature on the efficacy and safety of dipeptidylpeptidase-4 in combination therapy and its own experience in its use.

Key words: diabetes mellitus 2-type, inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, metformin.

Актуальность. Число больных сахарным диабетом (СД) постоянно растет. В настоящее время СД страдают во всем мире около 415 миллионов человек, по оценкам экспертов International Diabetes Federation число их в 2040 году вырастет до 642 миллионов [1]. В Кыргызстане количество больных СД с 39785 (1020,4 на 100 тыс) в 2012-году достигло 52492 (1267,6 на 100 тыс.) в 2016-году [2,3]. Примерно 4,0 (3,2-5,0) миллиона человек в возрасте от 20 до 79 лет умерли от диабета в 2017 году, что соответствует одной смерти каждые восемь секунд [4]. Пациенты с СД относятся

к группе с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [5,6,7]. Профилактика осложнений СД из-за поражений сосудов обеспечивается достижением нормогликемии. Высокие риски осложнений, наряду с изменением образа жизни, требуют непрерывного приема сахароснижающих препаратов и интенсификации терапии [8]. Исследования United Kingdom Prospective Diabetes Study показали, что компенсация нарушений углеводного обмена достигается через 3 года после постановки диагноза

при монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) только у 45% больных, а через 6 лет – лишь у 30%. С удлинением времени заболевания СД угнетается активность β клеток поджелудочной железы. Актуальна разработка новых поколений лекарств, позволяющих не только устранить метаболические нарушения, но и сохранить активность клеток поджелудочной железы и стимулировать секрецию инсулина [9]. К этим препаратам относятся инкретины (агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), как один из эффективных вариантов лечения СД 2-типа [10,11,12]. Подавление активности ДПП-4 повышает концентрацию инкретинов, в первую очередь, ГПП-1 в кишечнике в течение суток в ответ на приём пищи. При нормальном и повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и снижают секрецию глюкагона, что нормализует высокую гликемию. При низком уровне сахара в крови действие инкретинов на выработку инсулина и глюкагона отсутствует [13]. Комбинирование иДПП-4 и метформина позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы СД 2-го типа: инсулинорезистентность, секреторный ответ β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. Преимуществом такой комбинации является возможность применения этой группы препаратов у пожилых пациентов, пациентов с гипертензией и нарушением почечной функции средней тяжести, пациентов группы сердечно-сосудистого риска, комбинация с любым сахароснижающим препаратом, в том числе и с инсулином [8,14,15,16]. Одним из представителей иДПП-4 является высоко селективный ситаглиптин из класса стимуляторов островков Лангерганса. Комбинированная терапия метформина и ситаглиптина оказывает положительное влияние на все нарушенные физиологические звенья СД [16,17,18]. Комбинация препаратов группы глиптинов с метформином превосходит эффективность и переносимость традиционных пероральных сахароснижающих препаратов [9,20,21,22]. Эффективность и безопасность комбинации метформина и ситаглиптина изучена в рандомизированном клиническом исследовании [23]. В монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг/сут среднее снижение HbA_{1c} через 3 месяца составило 0,8%. У больных с исходным значением $HbA_{1c} < 8\%$ на фоне терапии ситаглиптином отмечено его снижение на 0,6%, тогда как у больных с $HbA_{1c} > 9,0\%$ – на 1,4% [24] и обладает не меньшей результативностью, чем метформин:

снижение уровня HbA_{1c} на 24-й неделе наблюдалось в группах лечения как ситаглиптином, так и метформином (0,43 и 0,55% соответственно) [25]. Метформин и иДПП-4 (ситаглиптин) увеличивают концентрацию циркулирующего в крови ГПП-1, улучшая гликемический контроль у пациентов с ожирением без диабета [26]. Комбинация иДПП-4 с метформином, как стартовая терапия СД 2-го типа, направлена на достижение целевых значений гликемии и, возможно, способна отсрочить назначение производных сульфонилмочевины (СМ) и старт инсулинотерапии. Старт комбинированной терапии позволяет сохранить более чем на полгода достигнутый сахароснижающий эффект по сравнению со стартом с монотерапии метформином [26]. Комбинация иДПП-4 и метформина дает дополнительный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией и не усиливает побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ, комбинация 100 мг ситаглиптина и 1500 мг/сутки метформина у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} 7-10%) привело к значимому снижению уровня HbA_{1c} (-0,7% по сравнению с плацебо, $p < 0,001$) [27]. Преимущества сочетания ситаглиптин+метформин и глипизид+метформин сопоставимы. Целевой показатель $HbA_{1c} < 7\%$ был достигнут у 63% и 59% пациентов соответственно. При этом комбинация ситаглиптин+метформин способствовала снижению массы тела на 2,3 кг и частоты эпизодов гипогликемий в 6 раз (по сравнению с глипизид+метформин) [28]. Эффективность и безопасность разных групп иДПП-4 изучалась в 3 группах больных СД 2 типа с уровнем HbA_{1c} 7,5-10%: 1-группа-саксаглиптин 5 мг, 2-группа-ситаглиптин 100 мг 1 р./сут, 3-группа-вилдаглиптин 50 мг 2 р./сут. Во всех 3 группах больные получали дополнительно: метформин+сахароснижающий препарат (глимепирид, акарбоза или пиоглитазон). В конце исследования $HbA_{1c} < 7\%$ был одинаковый во всех 3 группах (саксаглиптин – 59%, вилдаглиптин – 65%, ситаглиптин – 59%), из нежелательных явлений наблюдалась мягкая гипогликемия (саксаглиптин – 6%, вилдаглиптин – 2%, ситаглиптин – 3%), но существенных различий среди групп не было. Таким образом, группы глиптинов не отличались заметно между собой по эффективности гликемического контроля и по частоте побочных эффектов [29]. Изучение сахароснижающего эффекта ситаглиптина в дозе 100 мг показало снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 0,6% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Наблюдаемое различие было тем больше, чем был выше исходный уровень HbA_{1c}

[30]. Кардиопротективные свойства ситаглиптина изучены ретроспективным анализом по данным датского регистра (2007-2011 гг.) у 40028 пациентов с СД 2-го типа без предшествующего инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [31]. Пациенты получали метформин с препаратами СМ, иДПП-4, аГПП-1 или инсулин. На фоне приема ситаглиптин + метформин в сравнении метформин и СМ, отношение рисков общей смертности снизилось на 35%, сердечно-сосудистой на 43%, комбинированных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистые события) – на 30%. Эффективность и безопасность ситаглиптина изучена в исследовании TECOS у 14 671 пациента с СД 2-го типа на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут+препараты сульфонилмочевины: глимепирид, гликлазид, глибенкламид, гликвидон±инсулин (1-группа) в течение 3 месяцев до начала исследования по сравнению с плацебо (2-группа) длительностью 3 года [32]. Первичными конечными комбинированными точками явились: время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, вторичными комбинированными конечными точками явились: сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт. Было получено следующее: показатели первичных конечных точек идентичны в обеих группах, частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии в 1-й группе пациентов составила 1,5% случаев, в 2-ой группе 1,6%. В целом, компоненты первичной конечной точки зафиксированы у 11,4% пациентов в 1-й группе и у 11,6% пациентов во 2-ой группе (OR-0,98 при 95%, ДИ 0,88-1,09). Частота тяжелой гипогликемии не различалась в группах терапии ситаглиптином и плацебо. В группе плацебо более частое начало инсулинотерапии, более высокая потребность применения дополнительного сахароснижающего препарата по сравнению с группой, принимавших ситаглиптин и другие сахароснижающие препараты. Не различалась между группами частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Таким образом, ситаглиптин не уступал, но и не превосходил плацебо по безопасности, по первичным и вторичным конечным точкам [32,33,34]. Однако в исследовании SAVOR-Timi с саксаглиптином достоверно повышен показатель госпитализация вследствие СН (на 27%) [35], а в исследовании EXAMINE алоглиптин: недостоверное повышение данного показателя (на 19%) [36]. Ситаглиптин обладает плейотропным эффектом: улучшает липидный

состав крови, защищает кардиомиоциты от ишемического повреждения, уменьшает СН, снижает АД [37] степень стеатогепатоза, обладает антиагрегантным и нейропротективным эффектами [38,39]. Кроме того, по сравнению с плацебо в эксперименте ситаглиптин статистически значимо снижал уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина 18, фосфолипазы А2, Е-селектина и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1, причем действие ситаглиптина было более выражено при высоком содержании маркеров воспаления и молекул адгезии т.е. ситаглиптин обладает противовоспалительным эффектом [40,41,42,43]. Таким образом, иДПП-4 обладает многогранными свойствами и влияет на все звенья патогенеза СД 2, достаточно изучен и поэтому включен на уровне двойной, тройной терапии в менеджмент СД 2 типа [44]. Несмотря на то, что хроническая болезнь почек значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30-50 мл/мин/1,73 м² – снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов на гемодиализе – снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут) [45]. Прослежена взаимосвязь выраженности антиальбуминурического эффекта препарата с исходной величиной альбуминурии и показано, что наиболее заметное снижение альбуминурии прослеживалось у больных с макроальбуминурией [46,47,48]. Проведено 54-недельное рандомизированное клиническое исследование применения ситаглиптина у больных с СД 2 с разными стадиями ХБП, в том числе и на стадии терминальной недостаточности с диализом в следующих группах: 1 группа – 65 пациентов получали ситаглиптин в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от СКФ; 2 группа – 26 пациентов первые 12 недель получали плацебо, а в последующие 42 недели – глипизид с титрацией до максимально эффективной дозы (от 5 до 20 мг) [49]. Применение других ПССП было запрещено, инсулинотерапия могла быть продолжена. В другом исследовании при использовании ситаглиптина в течение 3 месяцев у 8 больных СД 2-го типа после трансплантации почки и иммуносупрессии выявлен стабильный уровень HbA1c [50]. Все это подтверждает безопасность ситаглиптина при долгосрочном его назначении. В другом исследовании у больных СД 2 с нефропатией, получавших в составе лече-

ния ситаглиптин в сравнении с группой, не получавших ситаглиптин, СКФ снижалась [51, 52]. В рандомизированном контролируемом исследовании TRANSITION™ [53] доказана возможность дополнительного улучшения контроля при СД2 при использовании иДПП-4+метформин и инсулина детемир. Эта комбинация позволила более существенно снизить показатели глюкозы натощак (-3,7 ммоль/л) и HbA1c (-1,4%) и достичь целевого контроля у 44,7% больных, чем терапия ситаглиптином в комбинации с СМ и метформин (-2,5 ммоль/л, HbA1c-0,55 между вариантами терапии; $p < 0,001$), при этом добавление к терапии инсулина детемир позволяет избежать риски гипогликемий и прибавки веса. Особенности действия детемира – современный аналог инсулина длительного действия, являются постепенное его высвобождение с места инъекции, вследствие чего вызывает менее резкие изменения уровня глюкозы в крови по сравнению с обычными длительно действующими НПХ-инсулинами [54].

Таким образом, новое поколение лекарственных средств как инкретины в комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами и современными аналогами инсулина длительного действия дают возможность достичь стойкой нормогликемии, что является основой профилактики осложнений СД 2.

Литература

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Seventh Edition, 2015.*
2. *Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2012 году, 2013.* - 353 с.
3. *Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2016 году.* - Бишкек, 2017. - 379 с.
4. *International Diabetes Federation DIABETES ATLAS Eighth edition 2017.* - P. 49.
5. Бубнова, М.Г. *Ключевые положения новых европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями и комментарии / М.Г. Бубнова.* - // *Медицинский совет, 2016.* - №19.
6. Catapano, A.L. *Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M.J. Chapman, H. Drexel, A.W. Hoes, S. Catriona Jennings, Ulf. Landmesser, TR.Pedersen, Z. Reiner, G. Riccardi, M-R. Taskinen, L. Tokgozoglul, MWM. Verschuren, Ch. Vlachopoulos, DA Wood, JL Zamorano Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)// Eur Heart J.* - 2016. - 37. - P. 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Townsend, N. *Cardiovascular disease in Europe epidemiological update 2015 / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough, M. Rayner// Eur Heart J.* - 2015. - 36. - P. 2696-705.
8. Аметов, А.С. *Эффективное и безопасное управление сахарного диабета 2 типа при помощи ингибиторов дпн-4 / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Сахарный диабет.* - 2010. - №2. - С. 69-75.
9. *Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study / [Stratton, I. et al.] // BMJ.* - 2000. - 321. - P. 405-412.
10. Amori, R.E. *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes Pittas systematic review and meta-analysis / R.E. Amori, J. Lau, A.G. // JAMA.* - 2007. - Vol. 298. №2. P. 194-206.
11. Аметов, А.С. *Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* - 2013. - Спецвыпуск №1 «80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО». - С. 20-25.
12. Аметов, А.С. *«Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечнососудистую безопасность / А.С. Аметов, Н.К. Кулиджанян // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* - 2013. - Спецвыпуск №1 «80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО». - С. 26-31.
13. В.В. Скворцов, *Современные аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа – фокус на ингибиторы ДПП-4 / Скворцов В.В., Тумаренко А.В. // Качественная клиническая практика.* – 2012. - №1. - С. 76-82.
14. King H., Aubert R.E., Herman W.H. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections // Diabetes Care.*-1998. - P.1414-1431.
15. Дедов, И.И. *Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» / И.И.Дедов, М.В.Шестакова, А.С.Аметов // Сахарный диабет.* - 2011. - №1. - С. 98-108.
16. Аметов, А.С. *Применение ингибиторов ДПП-4 у больных сахарным диабетом 2-типа // Сахарный диабет 2-типа: проблемы и решения / А.С. Аметов, Е.В. Карпова.* -М., 2011. - С. 332-355.
17. DPP-4-dipeptidyl peptidase-4; GLP-1-glucagon-like peptide-1. *Adapted from Rothenberg P, et al./ Diabetes, 2000.* – 49 (suppl 1) *Adapted from Deacon CF, et al. Diabetes.* - 1995. - 44. - P. 1126-1131.
18. Deacon, C.F. *Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1 // Diabetes.* - 2004. - Vol. 53. - P. 2181-2189.
19. Ji, L.N. *VISION Study Group. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin up-titration in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: study design and rationale of the vision study / L.N. Ji, C.Y. Pan, J.M. Lu, H.Li et al.// Cardiovasc Diabetol, 2013.* - Vol. 12. - 118 p.

20. Ferrannini, E. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy / E.Ferrannini, V.Fonseca, B.Zinman, D.Matthews et al. // *Diabetes Obes Metab.* - 2009. - Vol. 11 (2). - P. 157-166.
21. Iwamoto, Y. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial / [Y.Iwamoto, N.Tajima, T.Kadowaki et al.]// *Diabetes Obes Metab.* - 2010. - Vol. 12. - P. 613-622.
22. Takihata, M. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial / M.Takihata, A.Nakamura, K.Tajima // *Diabetes Obes Metab.* - 2013. - Vol. 15 (5). - P. 455-462.
23. Qi, D.S. Two-year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycaemic control in patients with type 2 diabetes / D.S. Qi, R. Teng, M. Jiang // *Diabetologia.* - 2008; 51(suppl1). -S36.
24. Herman, G.A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin / G.A. Herman, P.P. Stein, N.A. Thornberry // *Clin Pharmacol Ther.* - 2007. - Vol. 81. - P. 761-767.
25. Панькив, В.И. Инкретины: Новая вежа в лечении сахарного диабета 2-го типа. Возможности ситаглиптина в достижении компенсации сахарного диабета 2-го типа / В.И. Панькив // *Международный эндокринологический журнал.* - 2011. - 6 (38).
26. Manucci E., Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects / E.Manucci, A.Ognibene, F.Cremasco et al. // *Diabetes Care.* - 2001. - Vol. 24 (3). - P. 489-494.
26. Williams-Herman, D. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes / D.Williams-Herman, J.Jonsson, R.Teng et al. // *Diabetes Obes. Metab.* - 2010. - Vol. 12 (5). - P. 442-451.
27. Karasik, A. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes / A.Karasik, B.Charbonnel, J.Liu // *Diabetes.* - 2006. - Vol. 55. - P. 119.
28. Seck, T. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes in adequately controlled on metformin: a 2-year study / T.Seck, M.Nauck, D.Sheng // *Int. J. Clin. Pract.* - 2010. - Vol. 64 (5). - P. 562-576.
29. Li, C. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents / C.Li, X.Liu, L.Bai, Q.Yu et al. // *Diabetology & Metabolic Syndrome.* - 2014. - Vol. 6. - P. 69.
30. DPP-4 Inhibition as a Newly Emerging Therapy for Type 2 Diabetes / C.F. Deacon, J.J. Holst // *US Endocrinology.* - 2006. - V.2.
31. Scheller, N.M. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population / N.M.Scheller, U.M.Mogensen, C.Andersson // *Diabetes Obes. Metab.* - 2014. - Vol. 16. - P. 231-236.
32. Bethel, M.A. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) / M.A. Bethel, J.B. Green, J Milton // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. - 17 (4). - P. 395-402.
33. Green, J.B. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / J.B. Green, M.A. Bethel, P.W. Armstrong // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 373 (3). - P. 232-242.
34. Fu, A.Z. Risk of Hospitalization for Heart Failure with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors vs. Sulfonylureas and with Saxagliptin vs. Sitagliptin in a US. Claims Database. Poster 164-LB, Presented at the 75th Scientific Sessions of the ADA, Boston, 2015.
35. Scirica, B.M. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B.M. Scirica, D.L. Bhatt, E.Braunwald // *N.Engl. J.Med.* - 2013. - Vol. 369 (14). - P. 1317-1326.
36. White, W.B. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes / W.B. White, C.P. Cannon, S.R. Heller et al. // *N. Engl. J. Med.,* 2013. - Vol. 369. - P. 1327-1335.
37. Liu, L. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagonlike peptide 1-dependent mechanism. / L. Liu, J.Liu, W.T. Wong // *Hypertension.* - 2012. - 60(3). - P. 833-841.
38. Власов, Т.Д. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков / Т.Д. Власов, А.В. Суманенкова, С.В. Дора // *Сахарный диабет.* - 2016. - 19 (1). - С. 16-23.
39. Аметов, А.С. Негликемические эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы / А.С. Аметов, Л.А. Камынина // *Тер. Архив.* - 2013. - №1. - С. 98-102.
40. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes / [A.J. Tremblay, B.Lamarche, C.F. Deacon et al.]// *Metabolism.* - 2014. - 63 (9). - P. 1141-1148.
41. Mega, C. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). / C.Mega, E Teixeira de Lemos, H. Vala // *Exp Diabetes Res.* - 2011. - P.1-12.
42. Marques, C. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals / C.Marques, C.Mega, A.Gonçalves // *Mediators Inflamm.* - 2014. - P. 1-15.
43. Sitagliptin protects rat kidneys from acute ischemia-reperfusion injury via upregulation of GLP-1 and GLP-1 receptors / [M.W. Chang, C.H. Chen, Y.C. Chen et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* - 2015. - 36 (1). - P. 119-130.
44. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Pharmacologic Approaches to*

- Glycemic Treatment // Diabetes Care. - 2017. - 40 (Suppl.). - S. 66.*
45. Бондарь, И.А. Безопасность и перспективы применения ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек / И.А. Бондарь // *Мед. совет. - 2017. - №11. - С. 170-175.*
 46. Hattori, S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes / S. Hattori // *Endocr J. - 2011. - 58(1). - P. 69-73.*
 47. Mori, H. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. / H.Mori, Y.Okada, T.Arao // *J Diabetes Investig. - 2014. - 5 (3). - P. 313-319.*
 48. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate/ [I.Kawasaki, Y.Hiura, A.Tamai et al.] // *J Diabetes. - 2015. - 7(1). - P. 41-46.*
 49. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency / [J.C. Chan, R.Scott, J.C. Arjona Ferreira et al.] // *Diabetes Obes. Metab. - 2008. - 10 (7). - P. 545-555.*
 50. Odegaard, D. Sitagliptin use in kidney transplant recipients: Effect on immunosuppressant levels. / D.Odegaard, J.Lane, C.Haire // *Diabetes. - 2008. - 58 (suppl. 1).*
 51. Аметов, А.С. TECOS – новое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидил-пептидазы-4 ситаглиптина / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // *Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2015. - №3. - С. 38-50.*
 52. Cornel, J.H. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. / J.H. Cornel, G.L. Bakris, S.R. Stevens // *Diabetes Care, 2016. - 39 (12). - P. 2304-2310.*
 53. Hollander, P. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the Transition™ randomised controlled trial, P. Hollander // *Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2010.*
 54. Аметов, А.С. Преимущества терапии сахарного диабета базальным аналогом инсулина детемир (Левемир®) / А.С. Аметов, Т.Н. Солянова // *Ожирение и метаболизм. - 2011. - С. 84-86.*