

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: новые возможности эффективной и безопасной оптимизации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Романов Г.Н.

Гомельский государственный медицинский университет

Romanov G.N.

Gomel State Medical University, Belarus

Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4: new possibilities of effective and safe optimization of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus

Резюме. Представлены результаты современных клинических исследований эффективности и безопасности применения ситаглиптина с позиций доказательной медицины. Назначение ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина у пациентов в качестве монотерапии при впервые выявленном сахарном диабете 2-го типа (СД 2), а также в виде комбинации в сочетании с метформином, препаратами сульфонилмочевины или глитазонами позволяет достоверно улучшить показатели углеводного обмена без риска гипогликемических реакций и увеличения массы тела. Ситаглиптин является препаратом выбора у пациентов с СД 2, особенно в случае использования у пожилых лиц и у пациентов с высоким риском гипогликемии. Благодаря дополнительным внепанкреатическим свойствам препарата по положительному влиянию на показатели липидного обмена, повышенные уровни систолического артериального давления и показатели активности стеатогепатита ситаглиптин имеет преимущество перед стандартной сахароснижающей терапией. Доказанная безопасность в плане снижения риска гипогликемии, возможность восстанавливать функцию β -клетки и снижать показатели инсулинорезистентности наряду с нейтральным влиянием на вес пациента делает ситаглиптин препаратом выбора как у пациентов с впервые выявленным СД 2, так и имеющих предыдущую историю назначения стандартной сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: ситаглиптин (Янувия), ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сахарный диабет 2-го типа.

Summary. In the article there are the results of modern clinical studies of sitagliptin from the standpoint of evidence-based medicine. The use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with first identified type 2 diabetes mellitus and in combination with metformin, sulphonylurea drugs or glitazones lets to improve the indicators of carbohydrate metabolism without the risk of hypoglycemic reactions and weight gain. Sitagliptin is the drug of choice in patients with type 2 diabetes mellitus, especially in elderly patients and in patients with the high risk of hypoglycemia. Due to additional non-pancreatic properties of the drug (positive influence on lipid metabolism, increased level of systolic blood pressure and activity of steatohepatitis) it has an advantage over standard antidiabetic therapy.

There was proved the safety of sitagliptin in risk reduction of hypoglycemia, the possibility to restore the function of β -cell and reduce the indices of insulin resistance with neutral influence on body weight. It makes sitagliptin the drug of choice in patients with first identified type 2 diabetes mellitus and in those who were prescribed the standard antidiabetic therapy earlier.

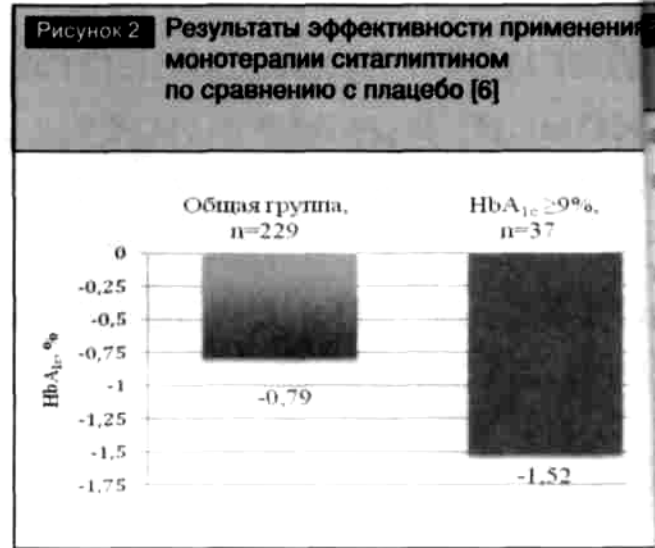
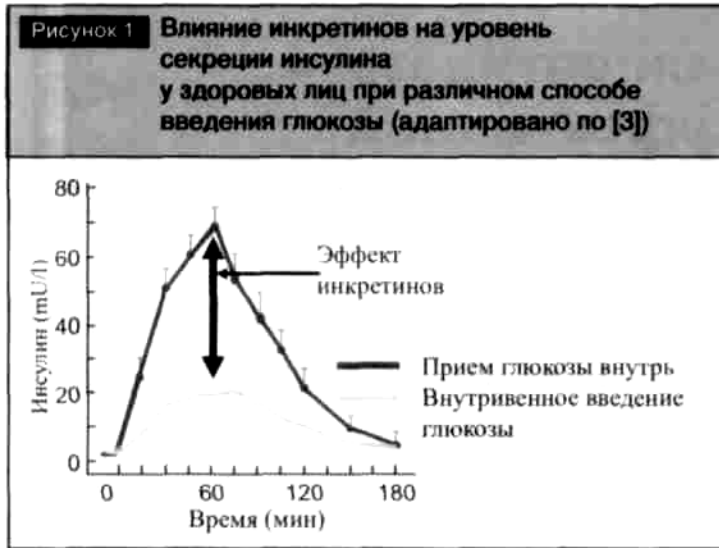
Key words: sitagliptin (Januvia), DPP-4 inhibitors, type 2 diabetes mellitus.

Патофизиология сахарного диабета 2-го типа (СД 2) является комплексной и включает в себя много спектров. В настоящее время комбинация метформина и модификация образа жизни – терапия первой линии. Однако в связи с прогрессирующим характером СД 2 часто становится неизбежным применение других методов лечения [1]. Это привело к разработке нового направления в диабетологии – терапии на основе нарушения регуляции инкретиновой системы, нарушение регуляции которой играет важную роль в патогенезе СД 2. Основной точкой приложения эффекта инкретинов а углеводный обмен является усиление биосинтеза и секреции инсулина в результате действий двух ключевых гормонов, глюкоганоподобного пептида 1

(GLP-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) [2]. GLP-1 и GIP как и другие инкретиновые гормоны, высвобождаются в желудочно-кишечном тракте в ответ на пероральный прием веществ, содержащих глюкозу. У здоровых людей инсулиновая секреция возрастает в значительно более высоком диапазоне после приема раствора глюкозы внутрь, чем после внутривенного введения, что и является наиболее убедительным доказательством наличия потенцирующего эффекта инкретинов (рис. 1).

У лиц с СД 2 ответная секреция инсулина на пероральный прием глюкозы практически идентична реакции на внутривенное введение, что свидетельствует о нарушенной секреции и/или рецепции

инкретинов у этой категории пациентов. Восстановление нарушений в инкретиновой системе с помощью ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или агонистов GLP-1 рецепторов может служить примером успешной реализации новой идеи в улучшении гликемических показателей у пациентов с СД 2 [4]. С помощью этих современных методов лечения появляются новые возможности и перспективы терапии, и вместе с этим возникают вопросы о конкретной точке приложения данного подхода у пациентов в практической диабетологии. Цель настоящей публикации – оценка преимуществ, эффективности и возможных ограничений в применении нового класса таблетированных сахароснижающих препаратов – ингибиторов ДПП-4.



Фармакологические аспекты действия ингибиторов ДПП-4

Наиболее значимым инкретиновым регулятором углеводного обмена является GLP-1. Высвобождаясь в кровь из L-клеток терминального отдела подвздошной кишки, GLP-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы и одновременно супрессирует высвобождение глюкагона. Таким образом, с одной стороны GLP-1 обладает гипогликемизирующим действием только при повышенной гликемии, а с другой – снижает уровень инсулинорезистентности. Благодаря своему свойству эффективно восстанавливать первую фазу секреции инсулина, GLP-1 оказывает действие не только на тощаковую гликемию, но и на постпрандиальную. Однако период полужизни GLP-1 составляет всего около 1,5 мин, после чего происходит его быстрая инактивация с помощью фермента ДПП-4. Единственная возможность увеличить физиологический уровень GLP-1 – применение химического класса ингибиторов ДПП-4. В настоящее время в мире одобрено применение нескольких представителей класса, однако наибольший период клинического наблюдения имеет ситаглиптин. Механизм действия ингибиторов заключается в конкурентном связывании трансмембранного гликопротеина, что приводит к увеличению циркулирующего количества инкретиновых гормонов [5]. Поскольку механизм действия ингибиторов ДПП-4 совершенно различен от точек приложения препаратов сульфонилмочевины, глитазонов и метформина, ситаглиптин может выступать как в качестве первой линии лечения в виде монотерапии, так и в комбинации с бигуанидами и всеми остальными известными таблетированными сахароснижающими препаратами.

Клинические аспекты применения ситаглиптина в компенсации углеводного обмена

В клинической практике основным долгосрочным показателем компенсации углеводного обмена является уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}. Применение ситаглиптина в качестве монотерапии у впервые выявленных пациентов с СД 2 приводит к значимому по сравнению с плацебо снижению уровня HbA_{1c} в течение первых 24 недель (рис. 2).

Следует отметить, что величина ответного снижения HbA_{1c} значительно от-

личается от исходных показателей углеводного обмена. В исследовании Aschner et al. было показано, что у пациентов с исходно высокими значениями HbA_{1c} достигнуто наибольшее снижение гликированного гемоглобина по сравнению с общей группой исследования.

В современных клинических протоколах первой линией терапии у пациентов с СД 2 рекомендовано использование метформина. В случае отсутствия компенсации в течение 3 месяцев на фоне лечения и модификации образа жизни необходимо принятие решения о назначении вто-

Рисунок 3 Результаты сравнительного анализа эффективности ситаглиптина в качестве второй линии терапии в течение 12 месяцев [8]

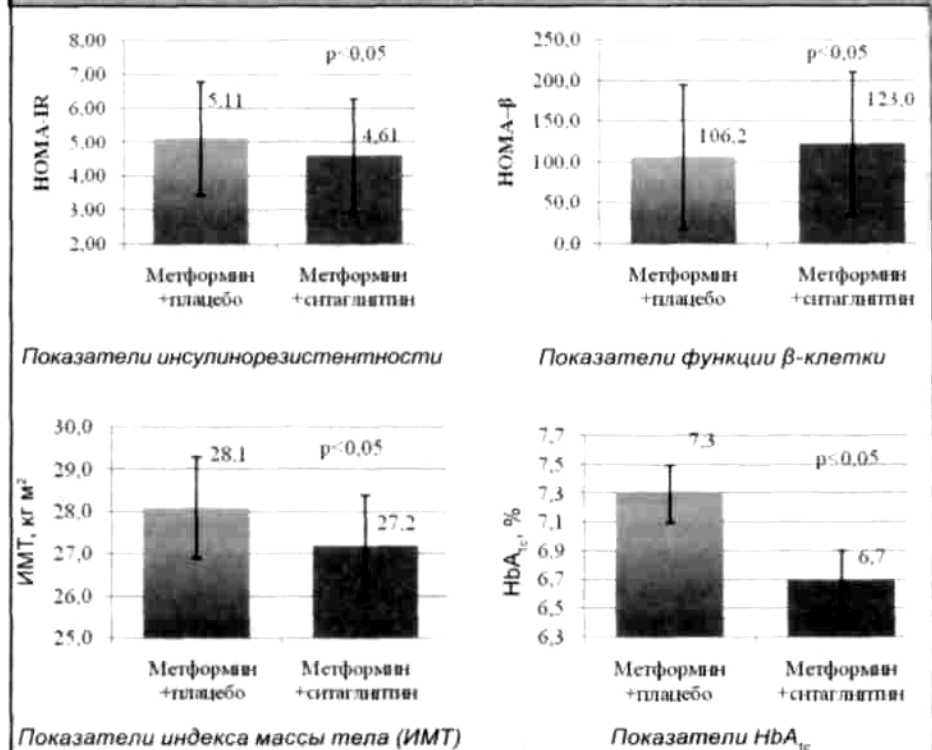
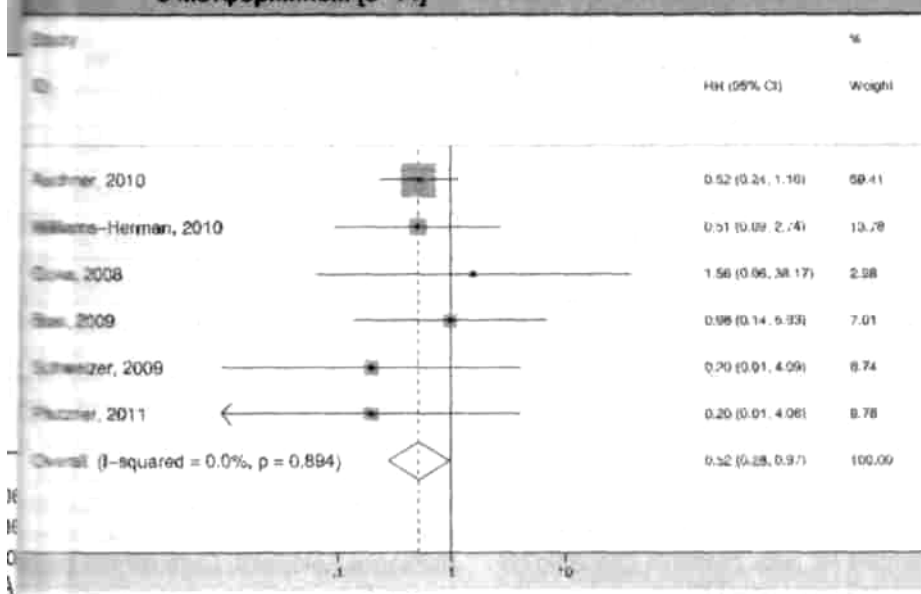


Рисунок 4 Результаты метаанализа риска развития гипогликемий при применении ингибиторов ДПП-4 по сравнению с метформином [9–14]



той линии фармакотерапии. Препаратом выбора для комбинированного лечения с метформином может быть ситаглиптин по нескольким причинам. Прежде всего, назначение ингибитора ДПП-4 в качестве второго препарата позволяет дополнительно снизить уровень HbA_{1c} . При применении комбинации метформина и ситаглиптина происходит дальнейшее снижение массы тела пациентов, что весьма актуально для уменьшения висцерального ожирения и снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии. Важный аспект действия ситаглиптина – его влияние на показатели инсулинорезистентности и функцию β -клетки. Вариантом клинического доказательства указанных свойств ситаглиптина является расчет специальных коэффициентов. Индекс HOMA-IR относится к показателю инсулинорезистентности и рассчитывается как произведение тощаковой гликемии (ммоль/л) на уровень инсулина ($\mu U/ml$) разделенное на 22,5. С увеличением значения HOMA-IR можно судить о выраженности инсулинорезистентности у пациента. Другим важным показателем является индекс HOMA- β , который характеризует функционирование β -клетки и равен произведению 20 на базальный уровень инсулина ($\mu U/ml$) деленному на тощаковую гликемию (ммоль/л) минус 3,5 [7]. Результаты клинической оценки эффективности комбинации метформина и ситаглиптином представлены на рис. 3.

Основной критерий безопасности сахароснижающего препарата – его влияние на риск развития нежелательной гипогликемии. Исходя из особенностей

воздействия GLP-1 на секрецию инсулина, развитие гипогликемии теоретически маловероятно ввиду того факта, что стимуляция β -клетки инкретинами прекращается при снижении гликемии в сыворотке крови ниже 3,5–3,2 ммоль/л. Тем не менее, необходимы убедительные клинические доказательства безопасности применения ингибиторов ДПП-4. В рамках данной публикации был проведен метаанализ шести рандомизированных исследований, где оценивались все случаи гипогликемии на фоне приема ингибиторов ДПП-4. В качестве сравнения был выбран метформин с наименьшим риском гипогликемий среди существующих в настоящее время таблетированных препаратов. Результаты метаанализа представлены на рис. 4.

Таким образом, ингибиторы ДПП-4 обладают наименьшим риском развития гипогликемий и могут быть препаратом выбора у пациентов, где назначение безопасной сахароснижающей терапии имеет исключительное значение (проживающие в одиночестве, с дефицитом массы тела, пациенты преклонного возраста, водители и управляющие механизмами).

Влияние сахароснижающей терапии ситаглиптином на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Согласно эпидемиологическим данным, показатели заболеваемости СД 2 и сердечно-сосудистой патологией имеют схожие темпы роста. Во многом это объясняется общностью патогенетических механизмов развития этих двух заболеваний, включающих наличие вис-

церального ожирения с преобладанием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. На опыте проведенных международных крупномасштабных исследований ACCORD и ADVANCE было показано, что ключевыми факторами риска сохраняющейся высокой смертности среди пациентов с СД 2 являются гипогликемия и избыточная масса тела. Ввиду вышеизложенного перед врачом стоит задача выбора эффективного сахароснижающего препарата с минимальным риском гипогликемии и негативным влиянием на увеличение массы тела. В таблице приведен сравнительный анализ таблетированных препаратов, разрешенных к применению в Республике Беларусь, с точки зрения рациональности применения у пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистой патологией.

Как видно из приведенных данных, наиболее предпочтительным вариантом лечения пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний является применение ситаглиптина в виде монотерапии либо в комбинации с метформином.

Дополнительные внепанкреатические эффекты (клинические и экспериментальные данные)

СД 2, как правило, сопровождается избыточной массой тела и нарушением липидного спектра сыворотки крови. Учитывая возможный положительный клинический эффект GLP-1 на липиды, было проведено в общей сложности 17 исследований липидной активности ингибиторов ДПП-4. В результате этих исследований были получены убедительные данные по снижению общего уровня холестерина ($-0,18$ ($-0,29$; $-0,06$) ммоль/л; $p = 0,002$) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо или другие виды таблетированной сахароснижающей терапии [15].

В экспериментальной работе N. Gomez et al. было показано, что назначение ситаглиптина у животных приводит к статистически значимому увеличению сердечного выброса и снижению частоты сердечных сокращений, хотя при этом скорость клубочковой фильтрации остается на прежнем уровне. Полученные данные позволяют рассматривать ситаглиптин в качестве препарата, оказывающего положительный инотропный эффект [16].

Согласно литературным данным, жировой гепатоз встречается у 60–95% лиц с ожирением и у каждого второго пациента при СД 2 [17]. В проведенном клиническом исследовании был доказан положительный эффект ситаглиптина на функцию гепатоцита. Уже к окончанию

четвертого месяца терапии у пациентов со стеатогепатитом отмечено достоверное снижение уровня ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови [18]. Кроме этого отмечено положительное влияние на динамику систолического артериального давления (САД) на фоне приема ситаглиптина, что согласуется с эффектами GLP-1 в организме человека. Прием ситаглиптина приводит к независимому от массы тела и уровня гликемии снижению САД на 7,9% у пациентов с СД 2 [19].

Одно из случайно выявленных свойств ситаглиптина – положительное влияние на клиническое течение псориаза. Оказалось, что фермент ДПП-4 повышает экспрессию Т-клетками CD26, тем самым увеличивая активность воспаления и поражение кожи. Применение ингибиторов фермента ДПП-4, независимо от влияния на углеводный обмен, позволяет снижать активность воспаления, связанного с активацией Т-хелперов и улучшать клинический прогноз при псориазе [20].

Побочные эффекты

Вероятность побочных эффектов ситаглиптина была изучена в 19 крупномасштабных рандомизированных исследованиях на многочисленной когорте пациентов, включающей более 10 тыс. человек [21]. Основным выводом этих исследований стало заключение, что частота побочных эффектов при приеме ситаглиптина не превышает таковую на фоне применения глитазонов, препаратов сульфонилмочевины или метформина. Тем не менее отмечена более высокая частота запоров при приеме ситаглиптина по сравнению с плацебо (2,6% vs 1,9%; 95% ДИ 0,1–1,4), что связано с влиянием GLP-1 на скорость опорожнения желудка. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях была отмечена более высокая частота встречаемости назофарингита и головной боли при приеме ситаглиптина, что дало основание внести эти нежелательные эффекты в официальный список предостережений при назначении ситаглиптина. Противоречивые данные получены при исследовании группы пациентов в возрасте старше 65 лет, принимающих ситаглиптин. Отмечено, что в данной когорте исследования по сравнению с плацебо зарегистрировано меньше инфекционных осложнений (17,6% vs 24,0%), а также вдвое реже встречались негативные кардиоваскулярные проявления [22], что послужило основанием для начала

Таблица Суммарная таблица оценки влияния таблетированных сахароснижающих препаратов на клинико-лабораторные показатели у пациентов с СД 2

Препарат	↓ HbA _{1c} , %	ИМТ	Триглицериды	Артериальное давление	Риск гипогликемии
Препараты СМ	1,0–2,0	↑	– ↓	–	Высокий
Метформин	1,0–2,0	– ↓	–	–	Низкий
Пиоглитазон	1,5–1,6	↑	– ↓	– ↓	Высокий
Ситаглиптин	0,6–0,9	– ↓	↓	↓	Низкий
Метформин + ситаглиптин	1,5–3,3	↓	↓	↓	Низкий

Примечание: ↑ – повышение, – – отсутствие эффекта, – ↓ – незначительное снижение, ↓ – снижение.

крупномасштабного рандомизированного исследования TECOS о влиянии ситаглиптина на риск развития сердечно-сосудистой патологии [23].

В последние годы в диабетологии активно обсуждается вопрос об онкологической безопасности применяемых гипогликемических средств. Ингибиторы ДПП-4 на значительной когорте пациентов (более 13 тыс. человек) доказали свою безопасность в отношении риска развития злокачественных опухолей. По сравнению с плацебо или другими сахароснижающими препаратами риск развития рака любой локализации на фоне применения ингибиторов ДПП-4 не превысил порога значимого роста и составил 1,020 (0,742–1,402; *p* = 0,90) [24].

Показания

Ситаглиптин может быть назначен как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях. В качестве 1-й линии препарат может быть назначен всем пациентам с противопоказаниями к назначению метформина или с его непереносимостью. Кроме того, стартовая монотерапия ситаглиптином целесообразна у пациентов с СД 2 в ранней фазе заболевания с целью сохранения функции β-клеток. Учитывая нейтральное влияние ингибиторов ДПП-4 на вес пациента и отсутствие гипогликемии, ситаглиптин показан в первую очередь пациентам с высоким риском кардиоваскулярной патологии. В случае недостижения целевых показателей HbA_{1c}, возможно дополнительное улучшение показателей гликемического профиля при назначении ситаглиптина в качестве 2-й и 3-й линии сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию. В этом случае необходима тщательная титрация дозы препаратов, потенциаль-

но опасных в плане развития гипогликемий (производные сульфонилмочевин: глитазоны, инсулин). Ситаглиптин также может быть назначен пациентам с нарушением функции почек и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). В этом случае необходимо снижение дозы до 50 мг/сут при уровне СКФ 30–50 мл/мин и до 25/сут мг при СКФ <30 мл/мин.

Результаты собственных наблюдений (клинические примеры)

Пример А. Назначение ситаглиптина в качестве 2-й линии терапии.

Пациент Ш., 56 лет, стаж диабета 5 лет амбулаторно принимал метформин в дозе 1000 мг в сутки в 2 приема. На фоне проводимой терапии отмечена неполная компенсация углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c} = 7,2%). Из дополнительных данных отмечен ИМТ = 31,5 кг/м², общий холестерин = 5,2 ммоль/л. В качестве второй линии терапии пациенту был назначен препарат ситаглиптин 100 мг один раз в сутки утром. Через 9 мес. лечения у больного, без указания на какие-либо признаки гипогликемических реакций, отмечено снижение уровня HbA_{1c} до 5,5%, уменьшение ИМТ до 30,9 кг/м² и некоторая положительная динамика по уровню общего холестерина (4,8 ммоль/л).

Пример Б. Назначение ситаглиптина в качестве 3-й линии терапии.

Пациент Х., в возрасте 50 лет со стажем диабета 10 лет на протяжении последнего года имел неудовлетворительные показатели гликированного гемоглобина (8,0%), несмотря на комбинацию максимальных доз метформина и препарата сульфонилмочевины. На фоне проводимой терапии отмечено увеличение уровня ИМТ до 38,1 кг/м², общего холестерина до 5,9 ммоль/л и триглицеридов до 3,18 ммоль/л. С целью компенсации углеводного обмена в качестве третьей линии терапии

пациенту был назначен ситаглиптин в дозе 100 мг один раз в сутки. Через 9 мес. лечения пациента на фоне комбинации трех сахароснижающих препаратов отмечено снижение HbA_{1c} до 7,3%, уменьшение ИМТ до 36,5 кг/м², стабилизация уровня холестерина на уровне 5,3 ммоль/л и снижение гипертриглицеридемии до 2,74 ммоль/л.

Выводы

Ингибиторы ДПП-4 – новый эффективный класс сахароснижающих таблетированных препаратов в современной диабетологии. Наибольший опыт клинического применения в настоящее время имеет первый представитель класса ингибиторов ДПП-4 ситаглиптин. Сочетание эффективности ситаглиптина в качестве монотерапии или комбинации с другими сахароснижающими препаратами позволяет широко применять новое направление в лечении пациентов с СД 2. Доказанная безопасность в плане снижения риска гипогликемии, возможность восстанавливать функцию β-клетки и снижать показатели инсулинорезистентности наряду с нейтральным влиянием на вес пациента делает ситаглиптин препаратом выбора как у пациентов с впервые выявленным СД 2, так и у имеющих предыдущую историю назначения стандартной сахароснижающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reid, T. Choosing GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: weighing the clinical trial evidence / T.Reid // *Clinical Diabetes*. – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 3–12.
2. Holst, J. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus / J. Holst, T. Vilsvæll, C. Deacon // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2009. – Vol. 297, N 1–2. – P. 127–136.
3. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes / M. Nauck [et al.] // *Diabetologia*. – 1986. – Vol. 29, N 1. – P. 46–52.

4. Drucker, D.J. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes / D.J. Drucker, M.A. Nauc // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368, N 9548. – P. 1696–1705.
5. Joseand, T. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors / T. Joseand, S.E. Inzucchi // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2012. – Vol. 9, N 2. – P. 109–116.
6. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes / P. Aschner [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 2632–2637.
7. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1487–1495.
8. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and b-cell function / G. Derosa [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13, N 17. – P. 2433–2442.
9. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes / P. Aschner [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – Vol. 12. – P. 252–261.
10. 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 [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – Vol. 12. – P. 442–451.
11. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin / B. Goke [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – Vol. 40. – P. 892–895.
12. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus / E. Bosi [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – Vol. 11. – P. 506–515.
13. Schweizer, A. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial / A. Schweizer, S. Dejager, E. Bosi // *Diabetes ObesMetab.* – 2009. – Vol. 11. – P. 804–812.
14. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated 55 for up to 76 weeks / A. Pflutzner [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13. – P. 567–576.
15. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis / M. Monami [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2012. – Vol. 29, N 1. – P. 14–25.
16. Gomez, N. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart failure / N. Gomez // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 14–21.

17. Harris, E.H. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes / E.H. Harris // *Clin. Diabetes*. – 2005. – Vol. 23, N 3. – P. 115–119.
18. Iwasaki, T. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus / T. Iwasaki // *Hepatogastroenterology*. – 2011. – Vol. 58, N 112. – P. 2103–2105.
19. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes / S. Ogawa [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 223, N 2. – P. 133–135.
20. Nishioka, T. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis / T. Nishioka // *Dermatology*. – 2012. – Vol. 224, N 1. – P. 20–21.
21. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,426 patients with type 2 diabetes / D. Williams-Herman [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2010. – Vol. 10, N 7. – P. 1–21.
22. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / N. Barzilai [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27. – P. 1049–1058.
23. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin [Electronic resource] / co-Chair R. Califf. – University of Oxford Diabetes Trial Unit. – Mode of access: <http://www.dtu.ox.ac.uk/tecos>. – Date of access: 24.12.2012.
24. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials / M. Monami [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, suppl. 3. – P. 77–64.

Поступила 07.02.2013 г.

Материал предоставлен АО «Schering-PloughCentralEast AG» в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной официально утвержденной информацией по медицинскому применению любых препаратов, обсуждаемых в данной публикации, до их назначения пациентам.