

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИПТИНОВ

АКЦЕНТ НА АЛОГЛИПТИН

Сахарный диабет 2-го типа представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с возрастающей распространенностью. Не прекращается разработка новых стратегий лечения диабета, среди которых стоит отметить и препараты, влияющие на «инкретиновый эффект». Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4, глиптины) представляют собой группу пероральных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, вызывающих усиление глюкозозависимой активности β -клеток и подавление избыточной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Эта группа сахароснижающих препаратов получила широкое распространение благодаря ряду таких важных преимуществ, как нейтральное влияние на массу тела, низкий риск гипогликемии, удобный режим приема и хорошая приверженность к лечению. Показанная в ходе многоцентровых международных исследований эффективность и безопасность лечения дает возможность широкого применения глиптинов в клинической практике.

Ключевые слова: алоглиптин, сахарный диабет, ингибиторы ДПП-4, глиптины.

N.A. PETUNINA, MD, Prof., E.V. GONCHAROVA, S.A. POTAPOVA
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia's Ministry of Health
CARDIOVASCULAR SAFETY OF GLIPTINS. FOCUS ON ALOGLIPTIN

Type 2 diabetes is a chronic progressive disease the prevalence of which is increasing. The development of new strategies for the treatment of diabetes, among which drugs that modulate the "incretin effect" are worth noting, continues. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4, gliptins) are a group of oral antidiabetic incretin drugs that enhance the glucose-induced activity of β -cells and suppress excessive glucagon secretion by pancreatic α -cells. This group of antidiabetic drugs is widespread due to a number of relevant benefits, such as neutral effect on body weight, low risk of hypoglycaemia, convenient administration scheme and good adherence to treatment. Efficacy and safety of treatment demonstrated by global multicenter trials allow for a wide use of gliptins in clinical practice.

Keywords: alogliptin, diabetes, DPP-4 inhibitors, gliptins.

По данным 1985 и 2000 гг., сахарным диабетом (СД) во всем мире страдали 30 млн, а спустя 15 лет – более 150 млн человек. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), опубликованным в 2015 г., заболеваемость СД во всем мире уже достигла 415 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. Последние данные указывают на то, что все больше возрастает число людей с СД трудоспособного возраста [1].

В России в начале 2015 г. заболеваемость СД составила примерно 4,1 млн человек, однако, по неофициальным оценкам, она приблизилась к значениям более 9–10 млн человек [2]. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа (около 90% от общего числа больных в России). По современным рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов на старте лечения пациентов с СД 2-го типа принято использовать сахароснижающие препараты (ССП) с низким риском развития гипогликемий [2]. Это обусловлено тем, что гипогликемии являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и, помимо этого, являются основным препятствием к интенсификации терапии и достижению целевых значений гликемии [3, 4]. Принимая во внимание данную проблему и тот факт, что различные группы анти-

гипергликемических препаратов в той или иной степени ассоциированы с различной степенью риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, существенным фактором становится кардиоваскулярная безопасность ССП, используемых при лечении СД 2-го типа. Учитывая вышесказанное, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало производителям и спонсорам оценивать кардиобезопасность каждого нового ССП для лечения СД 2-го типа [5].

Из числа пероральных сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии, рекомендованных как один из препаратов выбора в лечении пациентов с СД2 и широко используемых в клинической практике, выделим группу инкретинового ряда – глиптины [2].

ИНКРЕТИНОВАЯ СИСТЕМА

В последние годы возрос научно-практический интерес к изучению роли инкретинов в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуля-

цию секреции инсулина. Наиболее изучена в этом плане роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Впервые в 1964 г. двумя независимыми исследовательскими группами (McIntyre, Elrick) было показано, что пероральный прием глюкозы вызывал больший ответ инсулина, чем внутривенная инфузия глюкозы, при том же уровне достигнутого уровня гликемии [6]. Действие этих гормонов, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, через некоторое время получило название «инкретиновый эффект», а уже впоследствии стал известен механизм глюкозозависимой стимуляции β -клеток, заключающийся в секреции К- и L- клетками кишечника пептидных гормонов – инкретинов [6]. Потенциальная возможность использования ГПП-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа была предложена более 20 лет назад Gutniak и соавт. Они продемонстрировали, что внутривенное введение ГПП-1 уменьшало потребность в инсулине до приема пищи у пациентов с сахарным диабетом [7]. Из группы инкретинов в настоящее время наиболее изученным является гормон ГПП-1. В связи с коротким периодом полужизни ГПП-1 невозможно применять в клинической практике в качестве натурального препарата. В связи с этим было предложено ингибирование фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), разрушающего естественные инкретины организма. Хорошо известно, что ДПП-4 относится к классу дипептидилпептидаз, которые представляют собой семейство, состоящее из нескольких сложных сериновых протеаз со сходной химической структурой. Биологическая роль большинства из них плохо изучена. Функция ДПП-4 заключается в быстрой инактивации олигопептидов в разных тканях и органах путем отделения двух аминокислот от N-окончания. Пептидами-мишенями для ДПП-4 являются ГПП-1 и ГИП, вырабатываемые клетками кишечника.

Все это делает необходимым тщательную оценку селективности действия каждого фармакологического субстрата, используемого для ингибирования протеаз класса ДПП-4. Протеаза ДПП-4 представляет собой продукт гена человека ДПП-4, поверхностный мембранный фермент, являющийся поверхностным антигеном. Фермент ДПП-4 является неспецифической протеазой, расщепляющей большой спектр ферментов. Ген ДПП-4 расположен на хромосоме 2 локуса 2q24.3 и широко экспрессирован в большинстве клеток организма.

ГЛИПТИНЫ – ГРУППА ПЕРОРАЛЬНЫХ ССП ИНКРЕТИНОВОГО РЯДА

Таким образом, ингибиторы ДПП-4 являются относительно новым классом пероральных сахароснижающих препаратов, нацеленным на повышение активности собственных инкретинов организма [8].

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 (глиптины) являются чрезвычайно перспективным и активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов, применяемых для коррекции углеводного обмена у пациен-

тов с СД 2-го типа. Они способны улучшать гликемический контроль путем повышения уровня эндогенного инсулина, снижения уровня глюкагона в плазме крови, подавления глюконеогенеза в печени и снижения инсулинорезистентности.

Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по особенностям фармакокинетики можно условно разделить на пептидомиметики и непептидомиметики. Все глиптины представляют собой конкурентные обратимые ингибиторы протеаз класса ДПП-4. Они уменьшают активность ДПП-4 в плазме на 70–90% в постоянном режиме в течение 24 часов с повышением уровней ГПП-1 (от 1,5 до 4 раз), не проходят через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого влияния на центры насыщения и, в отличие от ГПП-1 агонистов, не оказывают влияния на опорожнение желудка [9]. Фармакокинетические различия глиптинов, предположительно, отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Отличия также заключаются в терапевтических дозах и кратности дозирования препаратов этой группы.

К числу ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных и активно применяемых в настоящее время в России, относятся: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Основными отличиями указанных препаратов являются: активность, целевая селективность, биодоступность при пероральном приеме, период полураспада, связывание с белками плазмы крови, наличие активных или неактивных метаболитов, пути экскреции, корректировки дозы при почечной и печеночной недостаточности, а также потенциальные лекарственные взаимодействия. Наибольшей селективностью среди представленных препаратов в отношении ингибирования фермента ДПП-4 обладает алоглиптин (алоглиптина бензоат) [9].

В клинической практике глиптины часто комбинируют с другими пероральными сахароснижающими, антигипертензивными и антигиперлипидемическими препаратами. В ходе клинического применения нежелательные явления не были выявлены при сочетании глиптинов с метформином [10–12], глибенкламидом [13], глитазонами [14, 15] и симвастатином [16]. Такие глиптины, как линаглиптин и саксаглиптин, метаболизируются с использованием цитохрома P₄₅₀ (CYP3A4 или CYP3A4/5), что может приводить к уменьшению клиренса других препаратов, использующих те же пути метаболизма.

Недавно закончены и находятся на разных ступенях завершения исследования других препаратов данного класса, таких как дутоглиптин (dutogliptin), гемиглиптин (gemigliptin, зарегистрирован в Южной Корее), тенелиптин (teneligliptin), анаглиптин (anagliptin). В отличие от существующих зарегистрированных глиптинов, применяемых 1–2 раза в день, уже разработаны препараты длительного действия, например трелаглиптин (trelagliptin, недавно зарегистрирован в Японии), который используется 1 раз в неделю. Другой препарат группы глиптинов длительного действия – омариглиптин (omarigliptin) – находится в стадии разработки. Большое фармакологическое разнообразие препаратов глиптинов еще раз подчеркивает актуальность данной терапевтиче-

кой группы. Данные недавних исследований позволяют предполагать кардиопротективный (плейотропный) эффект глиптинов у человека.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА ДПП-4

Помимо низкого кардиоваскулярного риска глиптинов, известны предположения плейотропного действия ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему [17, 18]. В недавно проведенном метаанализе данных клинических испытаний был показан более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых событий при применении глиптинов в сравнении с другими классами антидиабетических агентов [19, 20]. Однако исследования были ограничены их короткой продолжительностью (в большинстве случаев <6 месяцев), низким числом событий, неравномерным и неполным установлением сердечно-сосудистых конечных точек, а также сравнением ингибиторов ДПП-4 с обоими плацебо и активными агентами, некоторые из которых были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых причин [21, 22]. Рассмотрим частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при применении глиптинов.

Кардиоваскулярные эффекты ситаглиптина были продемонстрированы в двойном слепом открытом клиническом исследовании TECOS по оценке сердечно-сосудистых рисков его применения [23]. В него было включено почти 15 000 пациентов старше 50 лет с СД 2-го типа (уровень гликированного гемоглобина 6,5–8,0%), имевших сопутствующие кардиоваскулярные заболевания и которым к уже проводимому антидиабетическому лечению пероральными ССП (метформин, пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины) или препаратами инсулина (с или без метформина) добавлялся ситаглиптин или плацебо. Ситаглиптин применялся в дозе 100 мг в день, а также 50 мг в день у пациентов с нарушениями функции почек. Первичные кардиоваскулярные исходы устанавливались при диагностировании кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или при госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После 3-летнего периода результаты исследования показали, что добавление ситаглиптина к проводимому лечению не оказало существенного влияния на показатели основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные были дополнительно подтверждены результатами обобщенного анализа 25 рандомизированных исследований, суммарно включающих около 15 000 пациентов [24].

Кардиоваскулярные эффекты вилдаглиптина были показаны в ряде исследований. Nathewani A. продемонстрировал снижение систолического АД – на 4,1 мм рт. ст., диастолического АД – на 2,7 мм рт. ст. под влиянием вилдаглиптина [25]. D. Diess и E. Bosi отметили снижение систолического АД на 9,8 мм рт. ст., диастолического АД – на 4,0 мм рт. ст. у 536 пациентов [26]. В исследовании Matikainen N. было выявлено снижение уровня триглице-

ридов; Kothny W. продемонстрировал снижение общей частоты сердечно-сосудистых явлений [27, 28]. За все время использования вилдаглиптина клинически значимыми в кардиологической практике (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечные гликозиды, статины, непрямые антикоагулянты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты и сартаны), отмечено не было [29, 30]. Недавно были опубликованы данные большого ретроспективного метаанализа. Его результаты показали, что прием вилдаглиптина не ассоциирован с высоким риском возникновения «больших нежелательных кардиоваскулярных событий» (major adverse cardiovascular events, MACE) и сопоставим с группой сравнения [31]. Еще одним этапом сравнения эффективности и безопасности вилдаглиптина было исследование VISUAL. Исследование показало, что добавление вилдаглиптина к терапии не обнаруживало клинически значимого увеличения веса и пациенты имели более низкую частоту гипогликемии по сравнению с препаратом сульфонилмочевины [32]. Добавление вилдаглиптина к препарату сульфонилмочевины можно рассматривать как вариант лечения для интенсификации терапии, предшествующей инсулинотерапии [33]. В моделях на грызунах вилдаглиптин усиливал восстановление кровотока и удельного веса капилляров в ишемизированных конечностях, сопровождаемое увеличением уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, и предотвращал гипертрофию ЛЖ [34, 35].

Описание кардиоваскулярных эффектов саксаглиптина было получено в 53 испытаниях SAVOR-TIMI и представлено в публикации В.М. Scirica et al. [36]. Комплексное исследование включило в себя около 16 500 пациентов, наблюдавшихся в среднем 2,1 года. Пациенты с СД 2-го типа с риском развития сердечно-сосудистых событий были рандомизированы для получения саксаглиптина (5 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта, а основной вторичной конечной точкой – комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или сердечной недостаточности (СН). Исследование показало, что саксаглиптин не увеличивает или уменьшает число ишемических событий. Проведенный анализ объединенных данных 20 клинических испытаний, включающих более 9 000 пациентов с СД2, также подтвердил, что препарат не был связан с повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии [37]. Однако требует дальнейшей оценки тот факт, что уровень госпитализации по поводу СН при приеме саксаглиптина возрастал. Эти данные несколько противоречат выводам, полученным для ситаглиптина [38]. При этом уровень госпитализаций не зависел от возрастной категории и являлся самым высоким среди пациентов с повышенным уровнем натрийуретического пептида, предшествующей СН или хронической болезнью почек [39]. Кроме того, по результатам метаанализа объединенных данных 20 клинических исследований саксаглиптина не было продемонстрировано повышения риска

по сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом важно отметить, что данные метаанализов предполагают нейтральное влияние саксаглиптина и других ингибиторов ДПП-4 на показатели общей и кардиоваскулярной смертности, а также кардиоваскулярной заболеваемости [40].

Кардиоваскулярные эффекты линаглиптина основаны на анализе данных всех доступных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований. Публикация охватывает 19 исследований продолжительностью ≥ 12 недель, с общим числом около 9 500 пациентов, получавших линаглиптин (около 5 850 получили линаглиптин, большинство в дозе 5 мг) в сравнении с плацебо или другим активным лечением [42]. Препаратами сравнения были глимепирид, воглибоза и плацебо, а основной конечной точкой исследования было время до первого появления каких-либо компонентов MACE, т. е. сердечно-сосудистой смерти (в т. ч. со смертельным исходом от инсульта и ИМ), нефатального ИМ (за исключением «немного» ИМ), нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Основным ограничением данного анализа является средняя продолжительность включенных исследований, которая значительно короче, чем рекомендовано FDA [5]. В ходе анализа было показано, что уровень заболеваемости MACE составил 13,4 случаев на 1 000 человеко-лет у пациентов на лечении линаглиптином по сравнению с 18,9 случаев в активной группе сравнения. Поэтому следует отметить, что в проведенных исследованиях лечение линаглиптином не было ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. В настоящее время ожидаются результаты исследований, которые позволят более точно оценить профиль кардиоваскулярной безопасности линаглиптина. Первое исследование CAROLINA начато в 2010 г. [42, 43]. Вторым исследованием является CARMELINA (2013 г.) [44]. Результаты исследований ожидаются в 2018–2019 гг. В настоящее время имеющаяся информация о воздействии линаглиптина на функцию почек обнадеживает [45–47]. Кроме того, было документально подтверждено, что линаглиптин уменьшает повреждение сердечно-сосудистой системы у чувствительных к соли гипертензивных крыс независимо от уровня глюкозы в крови и АД, а также снижает ослабление образования неоинтимы после сосудистых повреждений и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов вне зависимости от его сахароснижающего влияния [48, 49].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ДПП-4 – АЛОГЛИПТИНА

Алоглиптин представляет собой производное пиримидиндиона, является высокоселективным глиптином со средним временем максимальной концентрации около 1–2 ч [50–52]. Основываясь на имеющихся данных, алоглиптин заявил о себе как о высокоэффективном препарате как в качестве монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения пациентов. В сочетании с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, воглибозой и инсулином алоглиптин значительно улучшал гликемический

контроль по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа [53–57].

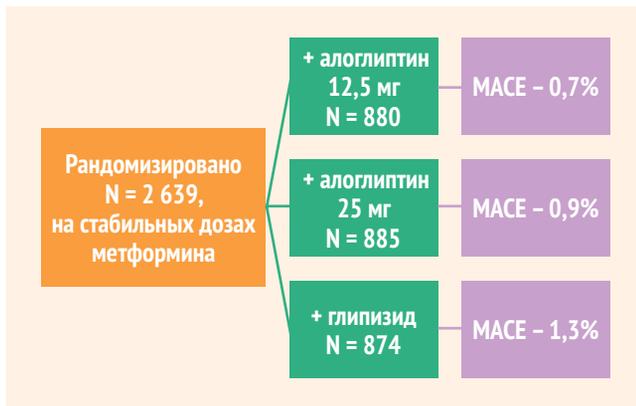
В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), проводившее изучение влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа старше 18 лет, перенесших острый ИМ или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняло участие 5 380 пациентов из 49 стран. Первичными конечными точками были комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [58, 59]. По данным исследования EXAMINE была продемонстрирована эффективность и кардиологическая безопасность алоглиптина у больных СД 2-го типа в сравнении с плацебо, в т. ч. у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: частота развития событий первичной конечной точки (MACE) в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий) и была сопоставима с 11,8% (316 событий) в группе плацебо (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (рис. 1). Применение алоглиптина также не ухудшало течение ранее диагностированной СН. В дополнение проводилось определение концентрации NT-pro-BNP, который согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2001 г. необходимо определять для диагностики и мониторинга СН. Полученные результаты показывают, что не было выявлено существенных отклонений концентрации NT-pro-BNP через 6 месяцев от исходного [59–61]. В 26-недельном исследовании III фазы у больных с лекарственно-наивным СД2 лечение алоглиптином приводило к значительно большему улучшению гликемического контроля по сравнению с плацебо, а также к достижению заданных целевых уровней гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} < 6,5\%$ или $< 7\%$). Кроме того, не было статистически или клинически значимых изменений массы тела в обеих группах применения алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Отмечалось также значимое ($p < 0,006$) улучшение общего уровня холестерина в группах применения алоглиптина после 26 недель лечения [62].

Еще одним подтверждением сердечно-сосудистой безопасности в сочетании с высокой эффективностью алоглиптина было исследование ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), результаты которого были опубликованы в 2014 г. Это

Рисунок 1. Частота развития MACE в исследовании EXAMINE



Рисунок 2. Частота развития MACE в исследовании ENDURE



многоцентровое двойное слепое активно контролируемое рандомизированное исследование до 104 недель лечения с участием 2 639 пациентов в возрасте 18–80 лет, применяющих стабильные дозы метформина с дополнительным приемом алоглиптина 12,5 мг один раз в день ($n = 880$), алоглиптина 25 мг один раз в день ($n = 885$) или глипизида 5 мг один раз в день, титруемого до максимальной дозы 20 мг ($n = 874$). Первичной конечной точкой в исследовании служило среднее изменение от исходного уровня HbA1c за 104 недели. При этом средний базовый уровень HbA1c составил 7,6%, а снижение HbA1c к 104-й неделе составило -0,68, -0,72 и -0,59% для групп алоглиптина 12,5 и 25 мг и глипизида соответственно: обе дозы алоглиптина не уступали в эффективности глипизиду ($p < 0,001$), а алоглиптин 25 мг показал преимущество перед последним ($p = 0,010$). Концентрация глюкозы в плазме крови натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответ-

ственно, и увеличилась на 0,30 ммоль/л у получавших глипизид ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом). Среднее изменение веса составило -0,68, -0,89 и +0,95 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом). Гипогликемии произошли у 23,2% пациентов в группе глипизида в сравнении с частотой 2,5 и 1,4% у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно. Панкреатит произошел у одного пациента из группы, принимавшей алоглиптин 25 мг, и у трех из группы, получавшей глипизид. MACE определялись в соответствии со стандартными критериями как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Подтвержденные MACE произошли у 6 (0,7%) пациентов в группе с 12,5 мг алоглиптина, у 8 (0,9%) пациентов в группе с 25 мг алоглиптина и у 11 (1,3%) пациентов в группе глипизида (рис. 2). Распределение трех подкатегорий MACE было сходным во всех группах лечения [63, 64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся к настоящему моменту данные неоднократно подтверждают хорошую переносимость и эффективность терапии ингибиторами ДПП-4. Это благоприятным образом расширяет наши возможности интенсификации и повышения результативности проводимой терапии. Нейтральное влияние на вес является дополнительным терапевтическим преимуществом данной группы препаратов. Результаты завершенных исследований алоглиптина позволяют говорить об эффективности и кардиологической безопасности препарата у больных с СД 2-го типа, а высокоселективные свойства, хорошая переносимость и низкий риск гипогликемий дают неоспоримые дополнительные преимущества при выборе патогенетически обоснованной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition, 2015. Online version of IDF Diabetes Atlas. Доступно по: www.diabetesatlas.org.
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Сахарный диабет, 2015, 18(15): 1-112.
- Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 937-948.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129-139.
- FDA. Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Доступно по: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
- Elrick H, Stimmeler L, Hlad CJ, Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24(10): 1076-1082.
- Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1992, 326(20): 1316-1322.
- Потапова С.А., Гончарова Е.В., Петунина Н.А. Сравнительная характеристика кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. *Лечебное дело*, 2016, 2: 76-88.
- Caruano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 989-1001. doi: 10.2147/DDDT.S37647.
- Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M, Sitagliptin Study 012 Group. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 1939-1947.
- He YL, Sabo R, Picard F, Wang Y, Herron J, Ligueros-Saylan M, Dole WP. Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 1265-1272.
- Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, Hreniuk D, Zinny MA, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA, Ruddy M. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 36-42.
- Mistry GC, Bergman AJ, Luo WL, Cilissen C, Haazen W, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA. Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47: 159-164.
- Karim A, Laurent A, Munsaka M, Wann E, Fleck P, Mekki Q. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49: 1210-1219.
- Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, Mistry M, Löffler A, Pfützner A, Forst T. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus—results from an exploratory study. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 59.
- Graefe-Mody U, Huettner S, Stähle H, Ring A, Dugi K.A. Effect of linagliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48: 367-374.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*, 2012, 33: 187-215.
- Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9: 109-116.
- White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 668-673.

20. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 57-64.
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2457-2471.
22. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2012, 157: 601-610.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 232-242.
24. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 3.
25. Nathewani A, Lebault A, Byiers S, Gimpelewicz C, Chang IH. Reduction in blood pressure in patients treated with vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin for type 2 diabetes. Program and abstracts of the American Diabetes Association 66th Scientific Sessions, Washington, DC, June 9-13, 2006. 474 p.
26. Diess D, Bosi E, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycaemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2730-2732.
27. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2049-2057.
28. Ligueros-Saylan M, Schweizer A, Dickinson S, Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis. EASD Poster presentation. 2009.
29. He Y-L, Sabo R, Riviere GJ, Sunkara G, Leon S, Ligueros-Saylan M, Rosenberg M, Dole WP, Howard D. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 1131-1138.
30. Ayalasonmayajula SP, Dole K, He YL, Ligueros-Saylan M, Wang Y, Campestrini J, Humbert H, Sunkara G. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(12): 2913-2920.
31. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashovich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1085-1092.
32. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109: 141-148.
33. Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1079-1084.
34. Ishii M, Shibata R, Kondo K, Kambara T, Shimizu Y, Tanigawa T, Bando YK, Nishimura M, Ouchi N, Murohara T. Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2014, 289: 27235-27245.
35. Miyoshi T, Nakamura K, Yoshida M, Miura D, Oe H, Akagi S, Sugiyama H, Akazawa K, Yonezawa T, Wada J, Ito H. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic betaadrenergic stimulation in rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 43.
36. 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, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1317-1326.
37. Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1145-1153.
38. Eurich DT, Weir DL, Simpson SH, Senthilselvan A, McAlister FA. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med*, 2015, 33(5): 621-630.
39. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014, 130: 1579-1588.
40. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 147-158.
41. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 57.
42. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Bluhmki E, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10: 289-301.
43. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes: the CAROLINA®. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12: 164-174.
44. FDA doctor. Clinical Trial CARMELINA Study with Linagliptin in Patients with Type II Diabetes. 2015. <http://fdadoctor.com/clinical-trial-carmelina-study-with-linagliptin-in-patients-with-type-ii-diabetes/>.
45. Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3460-3468.
46. Von Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle H-J. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 60.
47. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, 36: 237-244.
48. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D, Kusaka H, Ma M, Nakagawa T, Lin B, Kim-Mitsuyama S. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood pressure. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 157.
49. Terawaki Y, Nomiya T, Kawanam T, Hamaguchi Y, Takahashi H, Tanaka T, Murase K, Nagasaki R, Tanabe M, Yanase T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates neointima formation after vascular injury. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 154.
50. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30: 499-512.
51. Ndefo UA, Okoli O, Erowele G. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71: 103-109.
52. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2013, 47: 1532-1539.
53. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2361-2371.
54. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2361-2371.
55. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q, Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 167-176.
56. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 21-29.
57. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(12): 1145-1152.
58. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2011, 162: 620-626.
59. Pratley RE. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 503-512.
60. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, 385: 2067-2076.
61. Kaku K, Katou M, Igeta M, Ohira T, Sano H. Efficacy and safety of pioglitazone added to alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, comparative study. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1198-1201.
62. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2315-2317. doi:10.2337/dc08-1035.
63. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 1239-1246. doi: 10.1111/dom.12377.
64. Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: Фокус на алоглиптин. *Медицинский Совет*, 2016, 3: 38-46.