

Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4

Е.В. БИРЮКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторе:

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 2 типа – тяжелое заболевание, связанное с развитием тяжелых осложнений. Последние успехи в области диабетологии связаны с инкретин-направленной терапией. Обсуждается механизм действия ингибиторов ДПП-4. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности гозоглиптина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сосудистые осложнения, сахароснижающая терапия, ингибиторы ДПП-4, гозоглиптин

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. *Медицинский совет.* 2019; 4: 24-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-24-29>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors

Elena V. BIRYUKOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author credentials:

Biryukova Elena Valeryevna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a serious disease associated with the development of severe complications. Recent advances in diabetology are related to hormone therapy. The mechanism of action of DPP-4 inhibitors is discussed. The results of clinical studies of the efficacy and safety of gosogliptine are presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, vascular complications, sugar-reducing therapy, DPP-4 inhibitors, gosogliptine

For citing: Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 24-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-24-29>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

С конца XX в. повсеместно наблюдается быстрый рост распространенности сахарного диабета (СД), темпы которого в наши дни не только не имеют тенденции к снижению, но, напротив, продолжают быстро увеличиваться. К 2017 г. численность больных СД в мире превысила 425 млн человек; почти 90% случаев приходится на СД 2 типа (СД 2). Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [1, 2].

Область диабетологии непрерывно развивается, и появляются новые данные о патофизиологии СД 2, сформировалась большая доказательная база о влиянии различных стратегий на темпы прогрессирования, развитие осложнений и исходы у больных СД, основанная на результатах, полученных при проведении крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [3, 4]. Благодаря этому существенно расширяются возможности лечения заболевания и профилактики его осложнений [5]. Помимо достижения контроля гликемии лечение также должно быть направлено на предупреждение

дение прогрессирования СД 2 за счет улучшения функции бета-клеток поджелудочной железы и уменьшения инсулинорезистентности, а также коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании (рис. 1).

С учетом новейших рекомендаций выбор индивидуальных целей лечения заболевания зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии [1, 6] (табл.).

В настоящее время одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов являются инкретин-направленные средства [7, 8]. Напомним, что в регуляции гомеостаза глюкозы большое внимание уделяется энтеринсулярной оси, основными компонентами которой являются гормоны-инкретины – глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), которые выделяются L- и K-клетками слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) соответственно [9–11]. Известно, что в ответ на прием пищи эти гормоны ЖКТ глюкозозависимым механизмом стимулируют секрецию инсулина и одновременно подавляют секрецию глюкагона, обеспечивают быструю инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы в организме после приема пищи. Причем инсулиотропные эффекты ГПП-1 и ГИП взаимодополняют друг друга, что опосредуется сложными нейрогуморальными механизмами. Интересно, что в плане секреторной функции α -клеток островков Лангерганса ГИП демонстрирует большее влияние на секрецию глюкагона, что особенно наглядно при низких концентрациях глюкозы крови. В свою очередь, ГПП-1 в большей степени подавляет секрецию глюкагона при гипергликемии, что, соответственно, приводит к снижению гепатической продукции глюкозы [9, 12].

У лиц без нарушений углеводного обмена примерно 60–70% секреции инсулина после приема пищи обусловлено именно инкретиновым эффектом [10]. Начиная со стадии ранних нарушений углеводного обмена, снижение

эффекта инкретинов у больных СД 2 приводит к гипергликемии и может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом или нечувствительностью клеточных рецепторов к инкретинам [13, 14]. Наряду с контролем секреторной функции островков Лангерганса поджелудочной железы ГПП-1 и ГИП участвуют во многих важных физиологических процессах, протекающих в различных тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: в головном мозге, сердечно-сосудистой системе, ЖКТ, жировой, костной ткани, легких, почках и др. [9, 10, 15] (рис. 1).

Метаболизм инкретинов отличается быстрая деградация под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – мембраносвязанной сериновой пептидазы, после чего они теряют способность стимулировать секрецию инсулина [5, 8]. Этот фермент локализуется на эпителиальных и эндотелиальных клетках разных тканей во многих органах и системах организма, включая печень, кишечник, селезенку, мочевыводящую, иммунную систему, поджелудочную железу, надпочечники, легкие, центральную нервную систему, а также на Т-лимфоцитах крови (CD-26) [16, 17].

Фермент ДПП-4 является основной точкой приложения ингибиторов ДПП-4 (идПП-4, глиптины), ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП [5, 7, 18]. Причем показано, что в условиях хронической гипергликемии происходит активация ДПП-4 [19, 20]. Соответственно, при ингибировании фермента ДПП-4 повышается активность инкретинов и продлевается их действие. Глиптины воздействуют на ведущий патофизиологический дефект СД 2 типа – неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и обладают важным глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют высокую степень безопасности в отношении гипогликемии. Это жизненно важно для пациентов с макрососудистой патологией, с высоким риском гипогликемии (например, при хронической почечной недостаточности, для лиц пожилого и преклонного возраста) [16, 21].

● **Таблица.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c (1)*

● **Table.** Algorithm of individualized HbA1c therapy target selection (1)*

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Функционально независимые	Пожилой возраст		
				Функционально зависимые		
Клинические характеристики/риски				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающие этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний / или риска тяжелой гипогликемии**	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания *** / или риск тяжелой гипогликемии****	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами ДССТ: до 6%.

*** ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С 3–5, деменция.

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы гипергликемии при СД 2

● **Figure 1.** Pathogenic mechanisms of hyperglycemia in DM 2



В настоящее время широко обсуждается потенциальная возможность воздействия этой группы сахароснижающих средств и в отношении негликемических механизмов развития осложнений (кардиопротективные, нейропротекторные, противовоспалительные свойства глиптинов), исходя из того, что наряду с инкретинами к субстратам ДПП-4 относятся многие пептиды, цитокины, хемокины [14, 16, 17, 22]. Это, в частности, мозговой натрийуретический пептид (BNP), нейропептид Y (NPY), стромальный клеточный фактор 1 α (SDF-1 α) и др., вовлеченные во многие важные физиологические процессы в организме [20].

В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи допускается использование иДПП-4 на всех этапах лечения СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в зависимости от уровня исходного HbA1c [1]. При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению могут быть назначены иДПП-4 с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающего препарата. ИДПП-4 назначаются независимо от приема пищи, снижают уровень HbA1c на 0,5–1,0% и отличаются хорошей переносимостью [5, 7, 8, 17]. Преимуществами данной группы препаратов являются низкий риск развития гипогликемических реакций, нейтральное влияние на массу тела, возможность применения при ХБП, потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток и благоприятный сердечно-сосудистый профиль [4, 5, 10, 17].

Группа иДПП-4 постоянно пополняется новыми представителями. В 2016 г. российская компания «Сатерекс» от

группы компаний «Фармасинтез» зарегистрировала в Российской Федерации первый сахароснижающий гозоглиптин (препарат Сатерекс 30 мг № 28), предназначенный для однократного приема в виде монотерапии и в комбинации с метформином (регистрационное удостоверение № ЛП-003598 от 19.11.2018). Эффективность и безопасность гозоглиптина были подтверждены результатами клинических исследований, проведенных на территории России. Действие препарата оценивалось в качестве монотерапии и в комбинации с метформином [23].

На основании данных эффективности, безопасности и фармакокинетики гозоглиптина в качестве основных доз для многократного применения у пациентов с СД 2 были выбраны 20 мг и 30 мг 1 р/сут. Клинические исследования показали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность. Так, продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA1c через 12 нед. после начала лечения по сравнению с плацебо на фоне приема стабильных доз метформина (скорректированное по плацебо значение -0,79% и -0,92% для 20 мг и 30 мг соответственно), достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак. Также была отмечена большая вероятность достижения целевого значения HbA1c 7,0% по сравнению с пациентами в группе плацебо. Максимальная длительность ежедневного приема гозоглиптина в проведенных исследованиях составляла 12 нед. [23].

Для клинической практики интерес представляют результаты многоцентрового (27 российских клинических центров) открытого рандомизированного сравнительного

исследования, целью которого было изучение эффективности и безопасности гозоглиптина в сравнении с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД 2, ранее не получавших лекарственной терапии [24]. Исследование примечательно тем, что препаратом сравнения был выбран вилдаглиптин – наиболее изученный высокоэффективный иДПП-4 [25].

В исследование было включено 299 пациентов с впервые выявленным СД 2; продолжительность терапии составляла 36 нед.: из них 149 пациентов были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина. Группы пациентов были сравнимы по исходным характеристикам (пол, возраст, раса, ИМТ, сопутствующие заболевания, уровень HbA1c и глюкозы плазмы натощак (ГПН). Исследование включало 2 этапа. На 1-м этапе (после рандомизации) в течение 12 нед. назначалась монотерапия одним из исследуемых препаратов, начальные дозы составляли для гозоглиптина 20 мг, для вилдаглиптина 50 мг (однократно в сутки, утром). Спустя 4 нед. терапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии по данным дневника, проводилась титрация дозы исследуемого препарата или препарата сравнения: увеличение дозы гозоглиптина до 30 мг/сут, вилдаглиптина – до 100 мг/сут (50 мг утром и вечером). Этап монотерапии продолжался далее еще в течение 8 нед. (общий период монотерапии – 12 нед.). На этапе монотерапии увеличение дозы исследуемого препарата или препарата сравнения потребовалось 84,0% пациентов в группе гозоглиптина и 81,1% пациентов в группе вилдаглиптина.

По окончании периода монотерапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии, добавлялся метформин в дозе 1000 мг/сут (500 мг утром и вечером). Через 4 нед. в случае недостижения целевых показателей гликемии доза метформина могла быть увеличена до 2000 мг/сут. Длительность комбинированной терапии с метформином составляла 24 нед. (этап 2). После окончания 36-недельного периода исследуемой терапии пациенты переводились на стандартную терапию СД 2 и оставались под наблюдением еще 4 нед.

На 2-м этапе исследования к завершению титрации доз препаратов на неделе 16 в исследуемой группе 60,0% получали гозоглиптин 30 мг/сут в комбинации с метформином 2000 мг/сут, еще 19,3% получали гозоглиптин 30 мг/сут в сочетании с метформином 1000 мг/сут. В группе сравнения 56,8% пациентов получали вилдаглиптин 100 мг/сут в сочетании с метформином 2000 мг/сут, 15,5% пациентов – в сочетании с метформином 1000 мг/сут.

Исходно средний уровень HbA1c в группе гозоглиптина составлял $8,33\% \pm 0,924$, в группе вилдаглиптина – $8,39\% \pm 1,097$. Результаты исследования показали, что через 12 нед. монотерапии уровень HbA1c достоверно снизился в обеих группах терапии: на $-0,93\%$ и на $-1,03\%$ в группе гозоглиптина и в группе вилдаглиптина соответственно. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA1c продолжилось: эффективность к 36-й нед. составила $-1,29\%$ в группе гозоглиптин + метформин и $-1,35\%$ в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходными значениями HbA1c. Уровень

HbA1c (%) составил в группе гозоглиптин + метформин $7,10 \pm 1,005$, в группе препарата сравнения – $7,04 \pm 0,948$, разница изменения HbA1c между группами – $0,057\%$ (95% ДИ от $-0,187$ до $0,300$).

Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах исследования составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница ДИ $< 0,4\%$), что дало основание сделать заключение о неуступающей эффективности гозоглиптина по сравнению с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином. Целевого уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ к окончанию 36-недельного периода лечения достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптина и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптина (статистически значимые различия между терапевтическими группами не обнаружены, $p = 0,74$).

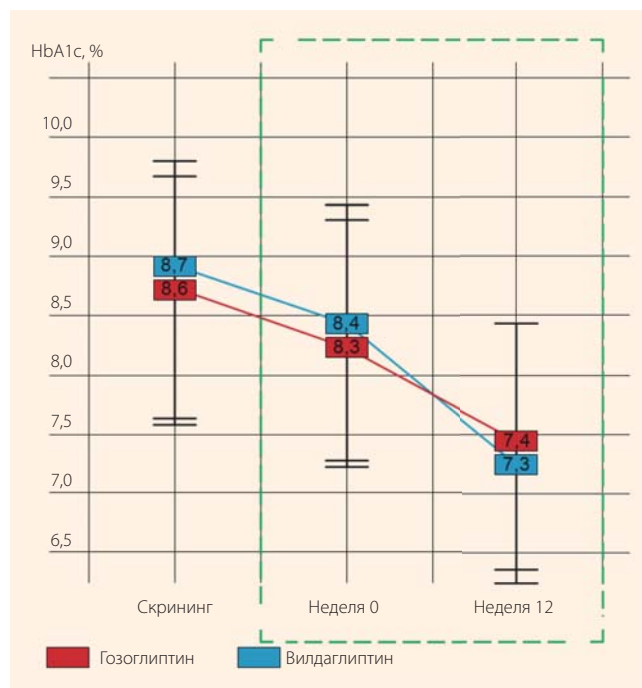
Важно подчеркнуть, что гозоглиптин продемонстрировал неуступающую эффективность по сравнению с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином в отношении основной конечной точки – изменение уровня HbA1c на неделе 12 и на неделе 36 по сравнению с исходным уровнем (верхняя граница 97,5% одностороннего ДИ для среднего различия изменений HbA1c между группами располагается левее $\delta = 0,4\%$).

Согласно исследованию применение обоих иДПП-4 обеспечивает эффективное снижение HbA1c, при этом эффективность гозоглиптина и вилдаглиптина в отношении снижения HbA1c является эквивалентной (рис. 2).

Важным показателем эффективности сахароснижающего препарата является доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c. Результаты исследования пока-

● **Рисунок 2.** Сравнительная эффективность гозоглиптина и вилдаглиптина: динамика HbA1c между неделями 0 и неделями 12 у пациентов на монотерапии иДПП-4

● **Figure 2.** Comparative efficacy of gosogliptine and vildagliptin: dynamics of HbA1c between week 0 and week 12 in patients on iDPP-4 monotherapy



зали отсутствие статистически значимых различий по данному показателю между группами фармакотерапии. При этом значения HbA1c < 7% к окончанию 12-недельного периода монотерапии удалось добиться у 41% пациентов в группе гозоглиптина и у 44,5% в группе вилдаглиптина соответственно ($p = 0,52$). К окончанию исследования целевых показателей HbA1c достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптин + метформин и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптин + метформин ($p = 0,74$).

В отношении динамики средних значений ГПН показано, что изменение концентрации показателя на этапе монотерапии составило -0,70 ммоль/л (95% ДИ от -1,044 до -0,356) в группе гозоглиптина и -0,89 ммоль/л (95% ДИ от -1,230 до -0,549) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем) и сохранялось на протяжении наблюдения. На этапе комбинированной терапии концентрация ГПН снизилась на 1,64 ммоль/л (95% ДИ от -0,020 до 1,262) в группе гозоглиптин + метформин и на 1,62 ммоль/л (95% ДИ от -2,004 до -1,226) в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходным уровнем. При этом группы не отличались в отношении данной вторичной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p = 0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p = 0,93$).

Также в группах сравнения было отмечено сопоставимое снижение постприандальной гликемии (ППГ) на этапе монотерапии ($p = 0,09$) и на комбинированной терапии с метформином ($p = 0,38$). В группе гозоглиптина среднее снижение ППГ (по данным дневников) на этапе монотерапии и комбинированной терапии составило -1,05 ммоль/л (95% ДИ от -1,335 до -0,757) и -2,30 ммоль/л (95% ДИ от -2,628 до -1,972) по сравнению с исходным соответственно. В группе вилдаглиптина на этапе монотерапии и комбинированной терапии ППГ снизилась на 1,40 ммоль/л (95% ДИ от -1,681 до -1,116) и на 2,51 ммоль/л (95% ДИ от -2,846 до -2,175) по сравнению с исходным уровнем. По выраженности сахароснижающего эффекта относительно исходного уровня ГПН, ППГ добавление гозоглиптина к метформину не уступало комбинации метформина и вилдаглиптина.

Высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствуют и гипогликемии – пусковой фактор активации системы контринсулярной защиты и гемодинамических нарушений [26]. Снижение частоты гипогликемических эпизодов является ключевым моментом в управлении СД 2. В обеих группах фармакотерапии отмечена низкая частота возникновения эпизодов гипогликемии; случаев тяжелой гипогликемии в исследовании не наблюдалось. По частоте гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином. На этапе монотерапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина соста-

вила 4,7%, а в группе вилдаглиптина – 7,3% ($p > 0,05$). На этапе комбинированной терапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,1%, а в группе вилдаглиптина – 10,5% ($p = 0,065$).

Помимо достижения гликемического контроля гликемии лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования СД 2 за счет коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании. В группе гозоглиптина и в группе вилдаглиптина отмечалось снижение массы тела на обоих этапах исследования. Так, на этапе монотерапии потеря массы тела составила 0,54 кг (95% ДИ от -0,978 до -0,100) в группе гозоглиптина и -0,78 кг (95% ДИ от -1,206 до -0,355) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. В комбинации с метформином снижение массы тела составило 1,02 кг (95% ДИ от -1,669 до -0,366) в группе гозоглиптина и 1,35 кг (95% ДИ от -2,022 до -0,685) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. Группы не отличались в отношении данной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p = 0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p = 0,48$). Нейтральный эффект в отношении массы тела также является преимуществом гозоглиптина, как и любого иДПП-4, поскольку контроль массы тела является важной целью терапии пациентов с СД 2 [1, 9].

Необходимо подчеркнуть, что согласно результатам исследования гозоглиптин и вилдаглиптин обладали сопоставимым профилем безопасности и переносимости как на этапе монотерапии, так и в комбинации с метформином.

Важными преимуществами гозоглиптина (препарат Сатерекс 30 мг № 28) являются удобство применения (прием 1 р/сут) и низкая частота гипогликемий. Следует отметить, что в связи с отсутствием данных о безопасности применения гозоглиптина во время беременности противопоказано. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) легкой степени уменьшение дозы не требуется, не рекомендуется применять у пациентов с ХПН средней степени тяжести и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с выраженным нарушением функции печени (АЛТ или АСТ > 2,5 раза выше верхней границы нормы) в связи с ограниченным опытом применения у данной категории пациентов. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

В заключение можно с полным основанием утверждать, что в настоящее время иДПП-4 представляют собой одну из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов и появление в клинической практике первого российского иДПП-4 стало значимым достижением в области диабетологии. Гозоглиптин благодаря высокой эффективности, благоприятному профилю безопасности и хорошей переносимости позволяет успешно лечить СД 2.



Поступила/Received 28.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors.

- Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(6):427-438. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.017>.
4. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1681-1685.
 5. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol*. 2017;24(1). doi: 10.5837/bjc.2017.001.
 6. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:S1-S156.
 7. Bohannon N. Overview of the gliptin class (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) in clinical practice. *Postgraduate Medicine*. 2009;121(1):1-6.
 8. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33:718-722. doi: 10.1111/dme.13066.
 9. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edited by H.M. Said. Elsevier Inc. All 2018.
 10. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня. *Сахарный диабет*. 2005;31(2): 34-41. [Mkrtyunyan A.M., Biryukova E.V. The use of incretins in the treatment of type 2 diabetes mellitus is a yesterday's dream, close to reality today. *Saharnyy diabet*. 2005;31(2): 34-41.] (In Russ.)
 11. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E882-E90.
 12. Yabe D., Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and beta cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010.
 13. Gutniak M., Orskov C., Holst J.J., Ahren B., Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326:1316-1322. doi: 10.1056/NEJM199205143262003.
 14. Ahren B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):195-201. doi: 10.1016/j.diabet.2013.03.001.
 15. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):842-845.
 16. Von Websky K., Reichetzer C., Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(1):54-60.
 17. Kim N-H., Taeyang Yu T., Lee D.H. The Nonglycemic Actions of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *BioMed Research International*. 2014;368703. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/368703>.
 18. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:7-18.
 19. Mannucci E., Pala L., Ciani S. et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48(6): 1168-1172. doi: 10.1007/s00125-005-1749-8.
 20. Da Silva Junior W.S., de Godoy-Matos A.F., Kraemer-Aguar L.G. Dipeptidyl Peptidase 4: A New Link between Diabetes Mellitus and Atherosclerosis? *BioMed Research International*. 2015;816164. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/816164>.
 21. Schwartz S.L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:405-18.
 22. Duarte A.L., Candeias E., Correia S.C. et al. Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(4):527-541. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.01.008.
 23. <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=69136>.
 24. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):89-96. [Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A., et al. The first domestic inhibitor of DPP-4 gogliptin in comparison with vildagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyy diabet*. 2016;19(1):89-96.] (In Russ.)
 25. Aroda V.A., Henry R.R., Han J., Huang W. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(6):1247-1258.
 26. Shafiee G., Mohajeri-Tehrani M., Pajouhi M., Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11:17. doi: 10.1186/2251-6581-11-17.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
группа

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
yulia_ch@remedium.ru