

А.Л. ТЕРЕХОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, д.м.н., профессор  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА:

## ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

В настоящей работе с позиций кардиологической безопасности рассматриваются перспективы и преимущества применения одного из представителей класса ингибиторов ДПП-4 алоглиптина (Випидия) для коррекции гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

### Ключевые слова:

алоглиптин  
ингибиторы ДПП-4  
эффективность, безопасность  
сердечно-сосудистые события  
гипогликемия  
Випидия

**З**начение сахарного диабета (СД) как проблемы мирового значения очень точно описал П. Зиммет, директор Центра диабета при ВОЗ и Международного института по исследованию диабета в Австралии: «Грядет глобальное цунами диабета, катастрофа, которая станет кризисом здравоохранения XXI столетия, это может впервые за последние 200 лет снизить продолжительность жизни в мировом масштабе» [1]. И «катастрофа» эта уже начала разворачиваться...

Число больных диабетом в мире в 2013 г. составило 382 млн человек и, по экспертным оценкам, к 2035 г. достигнет 592 млн [2–4]. В России на 01.01.2015 было зарегистрировано 4 млн больных с СД [5]. От причин, связанных с диабетом, в 2013 г. в мире умерло 5,1 млн человек [2].

До 80–95% от общего числа пациентов с диабетом составляют больные с СД 2-го типа.

Важнейшей социально-экономической проблемой остается высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность пациентов с СД2: макроангиопатии являются причиной летального исхода более чем у 60% больных СД 2-го типа, из которых  $\frac{3}{4}$  случаев приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и  $\frac{1}{4}$  – на инсульт и поражения периферических сосудов нижних конечностей. [6–9]. Ведущую роль в патогенезе макроангиопатий играет атеросклероз, а также связанные с ним атеротромбоз и тромбоземболия. СД способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза во всех сосудистых бассейнах, увеличивает смертность вследствие каждого из его проявлений [10, 11].

### ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Повышение артериального давления имеют более 70–80% больных СД2. При СД2 без сопутствующей артериальной гипертензии риск развития ИБС и инсульта повышается в 2–3 раза, а при присоединении к СД артериальной гипертензии риск этих осложнений еще удваивается даже при удовлетворительном контроле метаболических нарушений [12–14].

Коронарный атеросклероз при СД имеет более неблагоприятное течение, что отягощает прогноз. Морфологически это проявляется склонностью к поражению одновременно нескольких (2 или 3) коронарных артерий (до 80% случаев мультифокального поражения) с вовлечением их дистальных отделов, более частым развитием окклюзий, нестабильностью и кальцинозом бляшек; функционально – снижением вазодилатационного резерва. Достоверно большее количество ранимых бляшек и диффузная природа атеросклероза при диабете определяют высокую вероятность развития инфаркта миокарда даже при незначительном и умеренном стенозе коронарных артерий [9, 15–18].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у больных диабетом встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, и сопоставима по частоте у мужчин и у женщин. Частота выявления стенокардии среди пациентов с СД2, по данным разных исследователей, составляет 44,2–50,2% [19]. Однако для СД характерна высокая распространенность безболевых и атипичных форм ИБС, обусловленная поражением автономной нервной системы, что служит причиной поздней диагностики и повышения риска развития неблагоприятных последствий [20, 21].

Распространенность инфаркта миокарда, как первичного, так и повторного, у больных диабетом выше, чем в общей популяции, и не имеет половых различий по частоте [20]. Инфаркт миокарда является причиной летального исхода у 18,5–39,0% больных с СД, при этом смертность таких пациентов, перенесших ИМ, в 1,5–2,5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [15, 19, 22].

При ИМ высокая внутрибольничная смертность больных с СД обусловлена в значительной степени более частым развитием застойной сердечной недостаточности, а также высокой частотой повторного инфаркта, расширением зоны инфаркта и рецидивированием ишемии. Существующие исследования не подтвердили, что при диабете развивается более обширное поражение сердца, но частота возникновения и выраженность застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока при СД выше, чем это могло бы быть обусловлено размером инфарктной зоны. Данный факт объясняется наличием предсуществовавшей диастолической дисфункции ЛЖ в рамках диабетической кардиомиопатии, снижающей компенсаторные возможности непораженного (инфарктом) миокарда. Компенсаторные способности интактного миокарда при инфаркте у лиц с диабетом снижены также за счет тяжелого диффузного атеросклеротического поражения коронарных артерий и уменьшенного вазодилатационного резерва эпикардиальных и резистивных артерий в рамках проявлений эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, а также нарушения метаболизма в миокардиоцитах. Дополнительными неблагоприятными факторами являются пониженная фибринолитическая активность крови, повышенная агрегация тромбоцитов, вегетативная дисфункция [9, 15, 23]. Течение острого периода ИМ нередко осложняется нарушениями ритма и проводимости, развитием острой сердечной недостаточности, отека легких. [24, 25]. Повышенный риск смерти, отмечаемый у больных СД в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет. Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами [26, 27].

СД делит третье-четвертое место с хронической обструктивной болезнью легких после артериальной гипертензии и ИБС среди основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [28]. У лиц с СД частота ХСН в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции. По данным зарубежных исследователей, около 10–15% больных СД2 имеют признаки ХСН [29, 30]. Патоморфологической и патофизиологической основой развития ХСН при СД являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий и прогрессирование ИБС, нейрокардиопатия [31]. ХСН приводит к значительному повышению смертности больных диабетом: по результатам исследования DIABHYCAR ежегодная летальность пациентов с СД, у которых развилась ХСН, была в 12 раз выше, чем у больных диабетом без ХСН (36,4 и 3,2%) [32].

Среди форм острого нарушения мозгового кровообращения выделяют ишемический и геморрагический инсульт, а также транзиторную ишемическую атаку. Наличие СД2 повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. Доля летальных исходов от ОНМК при СД2 составляет 23% [33]. В основе развития церебральной

сосудистой патологии при СД2 – атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек, расстройство микроциркуляции, нарушение реологических свойств крови. Нарушение перфузии глубинных отделов головного мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т. е. вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию мозговых инсультов даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [34]. По сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена у больных СД2 относительно реже встречаются внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом [35]. СД – фактор риска хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций, в т. ч. сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [36, 37].

***В основе развития церебральной сосудистой патологии при СД2 – атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек, расстройство микроциркуляции, нарушение реологических свойств крови***

Поражение артерий нижних конечностей при СД2 встречается в 3–5 раз чаще, чем у лиц без СД, и имеет отличительные черты – дистальный тип поражения в сочетании со значительно менее выраженной болевой симптоматикой на фоне тяжелой сенсорной нейропатии [37]. Около 50% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится при СД, при этом летальность, связанная с облитерирующим атеросклерозом и гангреной нижних конечностей, у этой категории пациентов составляет 9,9% [33].

Стеноз почечных артерий как следствие их атеросклеротического поражения, в настоящее время признается одной из наиболее частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2-го типа [39, 40].

## ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Опыт и достижения последних двух десятилетий, основанные в т. ч. на результатах таких масштабных клинических исследований, как DCCT и UKPDS, позволили выработать научно-обоснованный комплексный подход к контролю над заболеванием (не только гипергликемии, но и других факторов сердечно-сосудистого риска), что реализовалось в некотором снижении риска развития ряда ассоциированных с СД осложнений, в числе которых острый инфаркт миокарда, инсульт, нетравматические ампутации нижних конечностей, терминальная почечная недостаточность и смерть от гипергликемической комы [41, 42]. Тем не менее, согласно данным Edward W. Gregg и соавт., и в настоящее время кардиоваскулярные риски у этой категории пациентов выше общепопуляционных:

относительный риск (ОР) составляет 1,8 (95% ДИ 1,3–2,3) для острого инфаркта миокарда и 1,5 (95% ДИ 1,1–2,0) – для инсульта [43].

Одной из важнейших позиций при выборе сахароснижающей терапии в настоящее время является и ассоциированный с ней риск гипогликемий. Ответом на гипогликемию является каскад физиологических и патофизиологических реакций (активация симпатоадреналовой системы, повышение секреции провоспалительных цитокинов, усугубление эндотелиальной дисфункции и нарушений в свертывающей и фибринолитической системах крови), опосредующих потенциально неблагоприятный вклад низких значений глюкозы крови в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [44–46]. И хотя результаты крупных рандомизированных исследований не выявили четкой хронологической и причинно-следственной связи между повышенной смертностью и гипогликемиями, регистрировавшимися чаще в группах интенсивного контроля, они обозначили значимость обоснованного выбора индивидуальной степени интенсификации сахароснижающей терапии, необходимой для контроля над осложнениями, с учетом потенциального вклада гипогликемии в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Таким образом, раннее, обширное и прогрессирующее поражение сосудистого русла атеросклеротическим процессом, развивающееся при СД, а также потенциальный неблагоприятный вклад гипогликемий в развитие и прогрессирование макроангиопатии обуславливают для данной категории пациентов высокие сердечно-сосудистые риски. Долгосрочность сахароснижающей терапии при СД2 определяет также, наряду с пролонгированной эффективностью, необходимость уверенности и в ее безопасности в отдаленной перспективе, в т. ч. относительно сердечно-сосудистых событий. Все вышесказанное требует от клиницистов исключительно внимательного и обоснованного подхода к выбору сахароснижающей терапии при СД2 с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью. Согласно регламенту FDA (2008) и EMA (Европейское агентство по лекарственным препаратам, 2012), безопасный кардиологический профиль лекарственного средства является необходимым условием для возможности его применения у данной категории больных [47].

## ПРОВЕРЕННЫЙ «СТАРТ»

Сложный, многофакторный генез и прогрессирующий характер заболевания определяют необходимость раннего начала медикаментозной терапии СД2 и своевременную ее оптимизацию с целью поддержания гликемического контроля на долгосрочной основе и снижения риска осложнений. Уходят в прошлое жесткие указания на приоритетное использование в той или иной ситуации определенных групп сахароснижающих препаратов. В основе выбора – индивидуализированный подход с учетом эффективности, безопасности применения того или иного лекарственного препарата, удобства приема и переносимости, влияния на массу тела, а также стоимости лекарства и предпочтений пациента [44, 45, 48].

Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД2 – инсулинорезистентность в сочетании с хорошей эффективностью, доказанной безопасностью и низким риском гипогликемий, отсутствием значимого влияния на вес и приемлемой стоимостью позволяет метформину при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [45, 48]. За более чем полувековую историю применения метформина накопилось немало данных о его сердечно-сосудистой безопасности при использовании в долгосрочном режиме. На субпопуляции тучных больных с СД2 в UKPDS было установлено, что раннее назначение метформина ассоциируется со снижением на 32% риска всех связанных с диабетом конечных точек (внезапной смерти, фатального и нефатального ИМ, стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта и ампутации), снижением риска на 42% связанных с диабетом летальных исходов (смерть от инфаркта миокарда, инсульта, периферического сосудистого поражения) и снижением на 36% риска смерти от всех причин [49]. Двухлетнее исследование R. Roussel и соавт. (2010) также продемонстрировало, что применение метформина обусловило значимое снижение сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,96;  $p = 0,02$ ), а также уменьшение общей смертности, частоты инфарктов и инсультов (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,04$ ). У подгруппы пациентов с хронической сердечной недостаточностью терапия метформином также была ассоциирована с меньшей смертностью от всех причин (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,90;  $p = 0,006$ ). [50] В ретроспективной наблюдательной работе F.A. McAlister и соавт. (2008), включавшей 5 631 пациента с СД2, частота впервые возникшей хронической сердечной недостаточности за период наблюдения в 4,7 года была статистически достоверно ниже в группе, получавшей метформин, независимо от его дозы, по сравнению с группой сульфонилмочевин [51].

***Двухлетнее исследование R. Roussel и соавт. (2010) продемонстрировало, что применение метформина обусловило значимое снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96;  $p = 0,02$ ), а также уменьшение общей смертности, частоты инфарктов и инсультов (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,04$ )***

Применение метформина также способно вносить вклад в модификацию таких факторов сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия, избыточная масса тела. Проведенные к настоящему моменту работы продемонстрировали по крайней мере нейтральный эффект влияния препарата на массу тела, а в ряде случаев – даже значимое ее снижение [48, 52–55]. Применение метформина в серии исследований ассоциировалось со снижением уровня триглицеридов, липопротеидов очень низкой

плотности и даже значимым повышением уровня липопротеидов высокой плотности [56, 57]. Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о положительном влиянии метформина также на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [58–60].

Таким образом, применение метформина при СД 2-го типа патогенетически обосновано, не сопряжено с прибавкой массы тела и высоким риском развития гипогликемии, а также характеризуется подтвержденной кардио-васкулярной безопасностью.

## ДОСТОЙНАЯ ЭСТАФЕТА

Тем не менее непереносимость или противопоказания к метформину, а в отдельных ситуациях – преобладающий вклад дисфункции β-клетки со снижением ее инсулин-секретирующего потенциала обуславливают необходимость перехода к другой группе сахароснижающих препаратов. В таких случаях, по согласованному мнению экспертов ADA и EASD, наиболее оптимальным выбором являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Эта же группа в силу своего уникального механизма действия и оптимального сочетания качеств «эффективность – безопасность – переносимость» занимает важное место в двойных и тройных комбинациях сахароснижающих препаратов на этапе, когда цели гликемического контроля на фоне монотерапии становятся недостижимыми [45, 61, 62].

Наряду с умеренной эффективностью, низким риском гипогликемий, хорошей переносимостью, в ряде работ были также продемонстрированы положительные плейотропные влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему [63–66]. Р. Balakumar и соавт. (2013) предположили, что в определенной степени эти эффекты были реализованы через ГПП-1-опосредованные механизмы, отчасти – через другие ДПП-4-мишени, независимо от эффектов ГПП-1 [63]. S.G. Chrysant и соавт. (2012) в своей работе также отметили положительное влияние иДПП-4 на кардиоваскулярную систему в виде уменьшения скорости прогрессирования атеросклеротического процесса, выраженности эндотелиальной дисфункции и повреждения кардиомиоцитов, а также улучшения липидного профиля и снижения артериального давления [64]. Касательно клинической стороны данного вопроса метаанализ М. Monami и соавт. (2011) продемонстрировал более низкий риск крупных кардиоваскулярных событий в группе иДПП-4 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, однако стоит отметить, что исследования, вошедшие в анализ, в большинстве случаев имели небольшую продолжительность (менее 6 мес.), неполную согласованность по определению события как «крупное сердечно-сосудистое» и небольшую частоту этих событий [67]. Кроме того, сопоставление иДПП-4 проводилось не только с плацебо, но и с активными препаратами, ряд которых самостоятельно ассоциируются с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [68–70]. Тем более значимыми в свете требований FDA о сердечно-сосуди-

стой безопасности сахароснижающих препаратов становятся длительные постмаркетинговые исследования различных представителей этой перспективной группы с учетом твердо установленных конечных точек.

В настоящее время завершено 3 таких крупных исследования по оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы ингибиторов ДПП-4 – саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53) [71], алоглиптина (EXAMINE) [72] и ситаглиптина (TECOS) [73]. Продолжается исследование кардиологической безопасности линаглиптина (CAROLINA) [74].

***Наряду с умеренной эффективностью, низким риском гипогликемий, хорошей переносимостью, в ряде работ были продемонстрированы положительные плейотропные влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему***

В исследовании по изучению сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 саксаглиптина («SAVOR-TIMI 53») вошло почти 16,5 тыс. пациентов с СД2 40 лет и старше с кардиоваскулярными заболеваниями в анамнезе и/или наличием нескольких факторов риска их развития. Группы саксаглиптина и плацебо были сопоставимы по частоте артериальной гипертензии (81,2 vs 82,4%), дислипидемии (71,2 vs 71,2%), предшествующих инфарктов миокарда (38,0 vs 37,6%) и сердечной недостаточности (12,8 vs 12,8%), а также по частоте предшествующих реваскуляризации венечных артерий (43,1 vs 43,3%). Уровень HbA1c у включенных в исследование пациентов составил 6,5–12%. В качестве первичной конечной точкой была установлена частота крупных сердечно-сосудистых событий (MACE) – смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт. Вторичная конечная точка дополнительно учитывала частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН), коронарной ангиопластики или нестабильной стенокардии. Медиана периода наблюдения составила 2,1 года. Итоги этой масштабной работы, опубликованные в конце 2013 г., показали, что саксаглиптин не способствовал увеличению, хотя и не уменьшал риск развития событий первичной конечной точки (7,3 vs 7,2%, отношение рисков 1,00 (0,89–1,12), p = 0,99), но при этом достоверно возростала частота случаев госпитализации вследствие прогрессирования симптомов СН по сравнению с группой плацебо (3,5 vs 2,8%; RR 1,27 95% CI (1,07–1,51), p = 0,007) [71]. После получения таких обнадеживающих результатов исследования SAVOR-TIMI 53 пристальные взгляды были обращены к другому представителю класса иДПП-4 – алоглиптину.

## АЛОГЛИПТИН: АСПЕКТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Особенного внимания заслуживают два крупных исследования с участием алоглиптина (зарегистрирован в России под торговым названием Випидия, компания Takeda) – EXAMINE и ENDURE [72, 75].

**Таблица 1. EXAMINE: базовые характеристики пациентов по группам**

Характеристика	Плацебо (n = 2 679)	Алоглиптин (n = 2 701)
Возраст (медиана), лет	61,0	61,0
Мужской пол, n (%)	1 823 (68,0)	1 828 (67,7)
Стаж диабета (медиана), годы	7,3	7,1
HbA1c, % *	8,0 ± 1,1	8,0 ± 1,1
Масса тела (медиана), кг	80,0	80,2
Индекс массы тела (медиана), кг/м <sup>2</sup>	28,7	28,7
Факторы сердечно-сосудистого риска и кардиологический анамнез, n (%)		
• курение	383 (14,3)	351 (13,0)
• артериальная гипертензия	2 240 (83,6)	2 229 (82,5)
• инфаркт миокарда	2 345 (87,5)	2 389 (88,4)
• чрескожное коронарное вмешательство	1 683 (62,8)	1 689 (62,5)
• коронарное шунтирование	341 (12,7)	347 (12,8)
• застойная сердечная недостаточность	744 (27,8)	757 (28,0)
• инсульт	193 (7,2)	195 (7,2)
• поражение периферических артерий	252 (9,4)	262 (9,7)
Скорость клубочковой фильтрации (медиана), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> †	71,2	71,1
≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	1 886 (70,4)	1 929 (71,4)
<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	793 (29,6)	772 (28,6)
Структура острого коронарного синдрома, n (%)		
• инфаркт миокарда	2 068 (77,2)	2 084 (77,2)
• нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации	605 (22,6)	609 (22,5)
• неуточненные данные	6 (0,2)	8 (0,3)

\* Значения приведены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. † Рассчитывалась по формуле MDRD.

**Таблица 2. EXAMINE: сопутствующая кардиологическая и сахароснижающая терапия у пациентов по группам**

Лекарственная терапия	Плацебо (n = 2 679)	Алоглиптин (n = 2 701)
Антиагреганты	2 602 (97,1)	2 630 (97,4)
• аспирин	2 433 (90,8)	2 448 (90,6)
• тиаенопирин	2 165 (80,8)	2 155 (79,8)
β-адреноблокаторы	2 203 (82,2)	2 208 (81,7)
Статины	2 420 (90,3)	2 446 (90,6)
Блокаторы кальциевых каналов	611 (22,8)	586 (21,7)
Диуретики	1 009 (37,7)	1 005 (37,2)
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина	2 210 (82,5)	2 201 (81,5)
Сахароснижающая терапия	2 649 (98,9)	2 676 (99,1)
• инсулин	812 (30,3)	793 (29,4)
• метформин	1 805 (67,4)	1 757 (65,0)
• тиазолидиндионы	64 (2,4)	67 (2,5)
• сульфонилмочевина	1 237 (46,2)	1 266 (46,9)

EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) – мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование кардиоваскулярной безопасности алоглиптина у больных СД2, завершившееся в 2013 г. Особенностью дизайна EXAMINE было участие пациентов с СД2 и очень высоким сердечно-сосудистым риском: в исследование включали лиц с диабетом 2-го типа старше 18 лет, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (острый инфаркт миокарда или госпитализация по причине нестабильной стенокардии) за 15–90 дней до рандомизации и получавших любую сахароснижающую терапию, за исключением аналогов ГПП-1 и иДПП-4. На этапе скрининга уровень HbA1c должен был составлять 6,5–11,0% (или 7,0–11,0%, если схема терапии включала инсулин). Критериями исключения служили СД 1-го типа, наличие СН IV функционального класса по NYHA, рефрактерная стенокардия, неконтролируемые тяжелая артериальная гипертензия и аритмии, критические поражения сердечных клапанов, а также перевод на заместительную почечную терапию в течение 14 дней до скрининга. К исходной сахароснижающей терапии в двойном слепом режиме добавлялся алоглиптин (n = 2 701) или плацебо (n = 2 679), при этом кардиоваскулярную терапию обе группы продолжали получать в соответствии с локальными рекомендациями. По исходным характеристикам, таким как пол, возраст, длительность диабета, факторы сердечно-сосудистого риска и соотношение форм ОКС, состояние азотвыделительной функции почек группы достоверно не различались (p > 0,05) (табл. 1).

По этнической принадлежности группы также достоверно не различались: большинство составили представители белой расы (1 943 (72,5%) и 1 966 (72,8%) человек в группе плацебо и алоглиптина соответственно). Сопутствующая кардиальная и сахароснижающая терапия в группах алоглиптина и плацебо была сопоставима (p > 0,05) (табл. 2).

Было рандомизировано 5 380 человек в период с октября 2009 г.

по март 2013 г.; длительность наблюдения достигала 40 мес. (медиана – 18 мес.). Медиана продолжительности приема алоглиптина составила 533 дня (интерквартильный размах 280–751 день). Учитывая почечный путь элиминации алоглиптина, при рандомизации и в последующем проводилась коррекция его дозы, равно как и плацебо, исходя из наличия и выраженности нарушений почечной функции: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула MDRD)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> доза алоглиптина не менялась – 25 мг/сут, при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> доза снижалась до 12,5 мг/сут и при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – до 6,25 мг/сут.

В данной работе анализировалось несколько точек. Первичная конечная точка представляла собой сочетание из сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. В качестве основной вторичной конечной точки была выбрана комбинация из событий первичной конечной точки и экстренной реваскуляризации в связи с нестабильной стенокардией в первые 24 ч после госпитализации. Отдельно выделялась исследовательская конечная точка, анализировавшая смерть от кардиоваскулярных и прочих причин. Экспертиза всех летальных исходов и крупных сердечно-сосудистых событий проводилась независимым комитетом. Дополнительно при оценке безопасности учитывали частоту следующих событий: ангионевротический отек, гипогликемия, панкреатит, рак и изменения в лабораторных тестах.

**Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром, т. е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ**

Алоглиптин продемонстрировал достоверное преимущество в отношении гликемического контроля: к концу наблюдения изменение HbA1c по сравнению с исходным составило -0,33% в группе алоглиптина и +0,03% – в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий между указанными группами по динамике массы тела, уровням липопротеинов отмечено не было.

Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром, т. е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ: частота развития событий первичной конечной точки 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). При оценке отдельных компонентов первичной конечной точки отношение рисков для каждого из них было сопоставимо с отношением риска для их суммы. Анализ основной вторичной конечной точки (комбинация событий первичной конечной точки и экстренной реваскуляризации в связи с нестабильной стенокардией) не показал достоверных различий между



- Уникальный<sup>1-2-3</sup> ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром<sup>4</sup>
- Уникальный<sup>1-2-3</sup> ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kodimuthali A. et al. Beilstein J. Org. Chem., 2010;6:71. <sup>2</sup> Baetta R. and Corsini A. Drugs, 2011; 71(11):1441-1467. <sup>3</sup> По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2015). <sup>4</sup> White W.B. et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1327-1335. <sup>5</sup> Del Prado S. et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013, Poster 66-LB.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ. **МНН:** Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Вилпидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндион или инсулином. Препарат Вилпидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Вилпидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшать для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Вилпидия с метформин и тиазолидиндион. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Вилпидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Вилпидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Вилпидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функциональный класс III-IV; тяжелая печеночная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, остеофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Вилпидия с метформин и тиазолидиндион. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы:  
февраль, 2016

ООО «Тайвада Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Савьяна, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru  
www.endocrinology.ru



группами алоглиптина и плацебо (12,7 и 13,4% соответственно, отношение рисков 0,95, верхний предел одностороннего доверительного интервала 1,14). Отношение рисков для развития событий исследовательской конечной точки было сопоставимо с таковым для первичной конечной точки.

Частота нежелательных явлений, включающих острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, гипогликемии и отек Квинке, зарегистрированных в группах за период наблюдения, была сопоставима.

**Результаты анализа показали, что у больных СД2 с недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была сопоставима с плацебо**

Результаты SAVOR-TIMI 53, свидетельствовавшие об учащении госпитализаций вследствие прогрессирования симптомов СН на фоне применения саксаглиптина по сравнению с плацебо, насторожили медицинскую общественность. В связи с этим в EXAMINE было решено провести подгрупповой анализ в зависимости от наличия СН в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после ОКС и в зависимости от исходного уровня предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-pro-BNP) [76]. Результаты анализа показали, что у больных СД2 с недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была сопоставима с плацебо (отношение рисков 0,98, 95% ДИ 0,82–1,21). Таким образом, применение алоглиптина не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе.

Отдельного внимания заслуживает исследование ENDURE – 2-летнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали долгосрочную эффективность и безопасность двух вариантов комбинированной терапии: *алоглиптин + метформин* и *глипизид + метформин* [75]. В исследование включались больные СД2 18–80 лет (рандомизировано 2 639 человек) и с исходным уровнем HbA1c 7,0–9,0% на фоне монотерапии метформином ( $\geq 1$  500 мг/сут или тах переносимая доза). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: *метформин + алоглиптин 12,5 мг/сут*, *метформин + алоглиптин 25 мг/сут* и *метформин + глипизид* (в тах дозе 20 мг/сут; после 20-й нед. средняя доза глипизиды составила 5,2 мг). Группы достоверно не различались между собой по исходным характеристикам: средний возраст составил 55,2–55,5 года, средний ИМТ – 31,1–31,3 кг/м<sup>2</sup>, средний уровень HbA1c – 7,6% и средняя

длительность СД – 5,4–5,7 года. Промежуточные результаты исследования на 52-й нед. показали, что алоглиптин 12,5 и 25 мг/сут не уступает глипизиду: изменения HbA1c от исходного уровня составили -0,52 vs -0,62 vs -0,61% соответственно. Окончательные данные (на 104-й нед. исследования) свидетельствовали о превосходстве терапии *метформин + алоглиптин 25 мг/сут* над терапией *метформин + глипизид*: уровень HbA1c снизился на -0,72 и -0,59% на терапии *метформин + алоглиптин 25 мг/сут*, *метформин + алоглиптин 12,5 мг/сут* соответственно,  $p = 0,019$ . Также было отмечено, что алоглиптин приводил к значимому снижению массы тела в отличие от глипизиды: -0,68; -0,89 и +0,98 кг для алоглиптина 12,5; 25 мг и глипизиды соответственно ( $p < 0,001$ ). Наконец, в рамках оценки безопасности исключительно важным фрагментом работы был анализ частоты подтвержденных крупных сердечно-сосудистых событий (MACE), которые определялись в соответствии со стандартными критериями как смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт. По итогам исследования частота регистрации MACE была небольшой и достоверно не различалась по группам: 6 (0,7%) vs 8 (0,9%) vs 11 (1,3%) случаев на фоне терапии алоглиптином 12,5; 25 мг и глипизидом соответственно. На фоне терапии глипизидом гипогликемии развивались значительно чаще – в 23,2% в сравнении с 2,5 и 1,4% при применении алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. Таким образом, результаты данной работы не только продемонстрировали устойчивый сахароснижающий эффект алоглиптина на протяжении 2-летнего периода лечения в сочетании с положительным влиянием на массу тела и большей безопасностью относительно риска гипогликемий, но и не выявили неблагоприятного влияния данного препарата на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с исходно высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

В целом по совокупности результатов серии клинических исследований с применением алоглиптина в качестве монотерапии или в составе комбинации частота гипогликемий варьировала от 0 до 16%, достигая более высоких значений в работах Pratley и соавт. (2009), где алоглиптин добавляли к исходной терапии препаратом сульфонилмочевины. В среднем же частота гипогликемий была небольшой и составляла 3,57% (стандартное отклонение = 4,76) [77].

**На фоне терапии глипизидом гипогликемии развивались значительно чаще – в 23,2% в сравнении с 2,5 и 1,4% при применении алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно**

Таким образом, опираясь на результаты приведенных исследований, можно заключить, что алоглиптин зарекомендовал себя как достойный представитель класса ИДПП-4 с хорошими показателями безопасности в отношении как кардиоваскулярных событий и смертности, так и риска гипогликемий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее у больных сахарным диабетом чрезвычайно высоки и представляют исключительную социально-экономическую значимость. Прогрессивно развивается медицинская наука в сфере контроля над гипергликемией, в разработке и внедрении способов кардиоваскулярной терапии и профилактики. Сравнительно новым, но обоснованным шагом в направлении последней является своего рода концепция «минимальных рисков», выработанная мировым сообществом на основании опыта последних десятилетий, согласно требованиям которой долгосрочная сахароснижающая терапия при СД2 должна быть не только эффективной, но и безопасной по отношению к сердцу и сосудам, а также рискам гипогликемий. Результаты серии представленных исследований с участием алоглиптина показали, что при длительном применении данный препарат не обладает неблагоприятным действием на кардиоваскулярную систему у пациентов с СД2, в т. ч. с очень высоким сердечно-сосуди-

стым риском при сохранении устойчивого сахароснижающего эффекта и низких рисках гипогликемий. Таким образом, благоприятное сочетание умеренной и устойчивой эффективности с безопасностью позволяет алоглиптину на данном этапе по праву считаться одним из достойнейших представителей класса иДПП-4.

**Опираясь на результаты приведенных исследований, можно заключить, что алоглиптин зарекомендовал себя как достойный представитель класса иДПП-4 с хорошими показателями безопасности в отношении как кардиоваскулярных событий и смертности, так и риска гипогликемий**

### Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.



## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.atse.org.au/Documents/briefings/diabetes-perfect-storm-may-2010.pdf>
2. IDF Diabetes Atlas, 6th edition [Электронный ресурс] - IDF. 2013. Режим доступа: [https://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010, 87(1): 4-14.
4. One adult in ten will have diabetes by 2030 [Электронный ресурс]. International Diabetes Federation., 2011. Режим доступа: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-е изд., 2015.
6. Warram J, Kocczynski J, Janka H, Krolewski A. Epidemiology of non-insulindependent diabetes mellitus and its macrovascular complications: a basis for the Development of Cost-Effective Programs. *Endocrinol. Metabol. Clin.*, 1997, 26: 165-188.
7. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность*, 2003, 1: 12-15.
8. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
9. Aronson Doron, Elliot J. Rayfield, James H. Chesebro Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.*, 1997, 126(4): 296-306.
10. Барбараш О.Л., Осокина А.В., Каретникова В.Н. и др. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD40-лиганда. *Медицина в Кузбассе*, 2010, 2: 11-16.
11. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 287: 2570-2581.
12. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. М.: Медиа Медика, 2005. С. 415-433.
13. Карпов Ю.А. Контроль артериального давления как самая эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2009, 2: 10-13.
14. Кисляк О.А., Мышляева Т.О. Контроль артериального давления и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа: результаты исследования ADVANCE. *Лечебное дело*, 2008, 1: 38-46.
15. Панова Е.И. Корректируемые и некорректируемые факторы неблагоприятного течения и отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.00.05. Н. Новгород, 2009. 255 с.
16. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.*, 1993, 21(4): 920-925.
17. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am J Cardiol.*, 1994, 74(4): 334-339.
18. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации [Электронный ресурс]. Российское кардиологическое общество. 2011. Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_kardiovaskulyarnoy\\_profilaktike.pdf](http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf).
19. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и соавт. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*, 2005, 3: 34-38.
20. Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. *Правовые вопросы в здравоохранении*, 2010, 1: 46-50.
21. Акчуринов Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2012, 1: 14-19.
22. Christopher LL Morgan, Craig J. Currie, John R. Peters Relationship between Diabetes and Mortality. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1103-1107.
23. Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 4-10.
24. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand. Cardiovasc. J.*, 1999, 33(3): 166-170.
25. Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Рахматуллин Ф.К. и соавт. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинские науки. Клиническая медицина*, 2011, 2: 117-127.

26. Александров А.А., Кухаренко С.С., Бондаренко И.З. и соавт. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей. Под общ. ред. И.И. Дедова. М.: Перспектива, 2007. 24 с.
27. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A. for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on morbidity and mortality. *Eur Heart J*, 2005, 26(7): 650-661.
28. Мареев В.Ю. и соавт. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность*, 2010, 11(1): 3-63.
29. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1614-1619.
30. Fichtenbusch M, Standl E, Otter W, Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW Fortschr. Med.*, 2007, 149(37): 41-44.
31. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Масенко В.П. и соавт. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. *Тер. арх.*, 2009, 9: 52-57.
32. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DI-ABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 855-860.
33. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В., Мкртумян А.М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 1: 63-70.
34. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*, 1995, 38(9): 1061-1068.
35. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyt G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 2004, 62(9): 1558-1562.
36. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.*, 1997, 145(4): 301-308.
37. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Тарасов Е.В. Инсульн и сахарный диабет 2-го типа. Возможности профилактики. *Тер. арх.*, 2006, 10: 21-26.
38. Галстян Г.Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Consilium Medicum*, 2006, 8(9): 12-18.
39. Гордеев А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа: автореферат дисс. д-ра мед. наук: 14.01.29. М., 2002, 44 с.
40. Шамхалова М.Ш. Патология почек у больных с сахарным диабетом 2 типа: сосудистые, токсические и гормональные аспекты: автореф. дисс. доктора мед. наук: 14.01.02. М., 2008. 48 с.
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 1993, 329: 977-986.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317: 703-713.
43. Edward W Gregg, Yanfeng Li, Jing Wang, Nilka Rios Burrows et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.*, 2014, 370: 1514-1523. DOI: 10.1056/NEJMoa1310799.
44. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl. 1): 1-94.
45. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
46. Cyrus V Desouza, Geremia B Bolli, Vivian Fonseca. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1389-1394.
47. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes – 2008. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>.
48. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд., 2015.
49. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
50. Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.*, 2010, 170(21): 1892-1899.
51. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail.*, 2008, 10(7): 703-708.
52. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): S14-S80.
53. Carlsen SM, Rossvoll O, Bjerve KS, Flling I. Metformin improves blood lipid pattern in nonpatients with diabetes with coronary heart disease. *J Intern Med.*, 1996, 239(3): 227-233.
54. Pedersen SD. Impact of newer medications for Type 2 diabetes on body weight. *Curr Obes Rep.*, 2013, 2(2): 134-141.
55. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.*, 2013, 19(2): 327-336.
56. Sirtori CR, Tremoli E, Sirtori M, Conti F, Paoletti R. Treatment of hypertriglyceridemia with metformin. Effectiveness and analysis of results. *Atherosclerosis*, 1977, 26(4): 583-592.
57. Hollenbeck CB, Johnston P, Varasteh BB, Chen YD, Reaven GM. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. *Diabete Metab.*, 1991, 17(5): 483-489.
58. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Ожирение и метаболизм*, 2008, 2(15): 17-21.
59. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*, 2001, 4: 893-894.
60. Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004, 20: 23-8.
61. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Investig.*, 2010, 1: 8-23.
62. Cox ME, Rowell J, Corsino L, Green JB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type diabetes: safety, tolerability and efficacy. *Drug Healthc Patient Saf.*, 2010, 2: 7-19.
63. Balakumar P, Dhanaraj SA. Cardiovascular pleiotropic actions of DPP-4 inhibitors: a step at the cutting edge in understanding their additional therapeutic potentials. *Cell Signal.*, 2013, 25(9): 1799-1803.
64. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol.*, 2012, 109(11): 1681-1685.
65. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.*, 2012, 33: 187-215.
66. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.*, 2012, 9: 109-116.
67. 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.
68. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.*, 2013, 15(10): 938-953.
69. 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.
70. 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.
71. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 2013, 3, 369(14): 1317-1326.
72. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. and the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2013, 369: 1327-1335.
73. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in type diabetes. *NEJM*, DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
74. CAROLINA (NCT01243424). Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424).
75. Del Prato S, Camisasca RR, Craig Wilson et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus; a 2-year study. *Diab, Obes and Metab.*, 2014, 16: 1239-1246.
76. Zannad F, Cannon C, Cushman W et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC*, 2014, 63(12).
77. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*, 2015, 17(4): 14-19.