



# Новые перспективы комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

И.Р. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Зайцева, М.В. Шестакова

Адрес для переписки: Ивона Яновна Ярек-Мартынова, iwonamj@mail.ru

*Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, существенно расширило выбор терапии сахарного диабета 2 типа. Высокая эффективность и безопасность указанных препаратов позволяют успешно использовать их как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином в разных популяциях больных сахарным диабетом.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, комбинированная терапия

Сахарный диабет (СД) является хроническим социально значимым заболеванием, распространенность которого вызывает беспокойство, особенно в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. в мире насчитывалось 347 млн больных СД. В 2030 г. СД может оказаться на 7-м месте в списке заболеваний, связанных с высоким риском смерти.

В основе развития СД 2 типа лежит инсулинорезистентность и недостаточная выработка инсулина из-за прогрессирующей дисфункции бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1].

Клиническая картина СД 2 типа определяется гипергликемией, которая проявляется полидипсией и полиурией, потерей массы тела. Метаболические последствия гипергликемии – гиперлипидемия,

дисфункция эндотелия, нарушение свертываемости крови и фибринолиза – со временем приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений, почечной недостаточности, потере зрения, ампутации конечностей и повышают риск смерти [2, 3].

Своевременная диагностика СД и достижение целевых показателей глюкозы крови, липидного обмена, артериального давления позволяют снизить риск разви-



тия микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) и нейропатии. Однако убедительных данных о том, что постоянный контроль углеводного обмена у больных СД 2 типа снижает риск макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин, пока нет [4]. В последние годы появились новые группы сахароснижающих препаратов, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – глиптины и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Это значительно расширило выбор терапии СД 2 типа [5, 6].

Ингибиторы ДПП-4 увеличивают концентрацию эндогенного ГПП-1 путем ингибирования его ферментной деградации [7].

Дипептидилпептидаза-4 является ферментом группы сериновых протеаз, которые участвуют в отщеплении N-концевого дипептида от ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), в которых предпоследней аминокислотой является пролин или аланин. Быстрое отсоединение дипептидного фрагмента приводит к образованию биологически неактивных метаболитов или метаболитов, действующих как агонисты рецептора ГПП-1 [7, 8].

Ингибирование ДПП-4 препятствует инактивации ГПП-1. В результате усиливается и продлевается его биологическое действие в ответ на прием пищи. А значит, эндогенные инкретины (ГПП-1, ГИП) в течение более длительного времени стимулируют секрецию инсулина и тормозят выработку глюкагона, что в конечном итоге приводит к снижению уровня глюкозы в крови и подавлению печеночного глюконеогенеза.

Еще одним преимуществом препаратов этой группы является потенциальная способность влиять на функцию бета-клеток. Исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа показали улучшение функциональной активности бета-клеток, определенной с ис-

пользованием индекса НОМА-В (Homeostasis model assessment – pancreatic B-cell function – гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток), а также соотношения проинсулин/инсулин [9–11].

Терапия ингибиторами ДПП-4 позволяет снизить уровень гликогемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 0,5–1%. При этом в отличие от агонистов рецептора ГПП-1 прием ингибиторов ДПП-4 не приводит к торможению пассажа пищи через желудочно-кишечный тракт и не снижает массу тела [7].

Профиль безопасности ингибиторов ДПП-4 сравним с профилем безопасности плацебо. Среди побочных явлений чаще наблюдаются назофарингит, инфекции мочевых путей и головная боль. Повышение риска инфекций скорее всего связано с дефицитом ДПП-4, участвующей в иммунной регуляции. Известно, что стимуляция бета-клеток инкретинами носит глюкозозависимый характер и прекращается, если уровень глюкозы в крови < 3,5–3,2 ммоль/л, в связи с чем монотерапия ингибиторами ДПП-4 имеет более высокий профиль безопасности [12]. Риск развития гипогликемии существует при применении данных препаратов в составе комбинированной терапии СД, особенно с препаратами сульфонилмочевины.

В последние годы в диабетологии активно обсуждается вопрос онкологической безопасности применяемых гипогликемических средств. Исследование безопасности ингибиторов ДПП-4 с участием 13 тыс. человек доказало, что по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами риск развития рака любой локализации на фоне применения ингибиторов ДПП-4 не превысил значимого порога – 1,020 (0,742–1,402, p = 0,90) [13].

Ингибиторы ДПП-4 на сегодняшний день зарегистрированы для применения как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами, производными

Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, позволило расширить выбор терапии СД 2 типа

сульфонилмочевины и инсулином продленного действия.

Эффективность и безопасность применения линаглиптина в монотерапии изучались в ходе плацебоконтролируемого двойного слепого исследования продолжительностью 24 недели. Основная группа (n = 336) получала препарат в дозе 5 мг, контрольная (n = 167) – плацебо. В среднем у больных СД в результате приема линаглиптина уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на 0,69% в сравнении с плацебо, у больных с исходной концентрацией HbA<sub>1c</sub> ≥ 9% – на 1,01% (p < 0,0001). В основной группе по сравнению с группой плацебо показатели уровня глюкозы натощак уменьшились на 1,3 ммоль/л (p < 0,0001), постпрандиальный уровень глюкозы крови также снизился на 3,2 ммоль/л (p < 0,0001). Была отмечена статистически значимая разница значений соотношения проинсулин/инсулин (p = 0,025) и индекса НОМА-В (p = 0,049) [10]. Количество эпизодов гипогликемии в группах не различалось, и ни одному пациенту не потребовалась медицинская помощь.

Учитывая безопасный профиль действия линаглиптина в монотерапии, представляется интересным исследование различных схем комбинированной терапии с его использованием. Так, Т. Наак и соавт. провели двойное слепое исследование эффективности комбинированной терапии (линаглиптин в сочетании с метформином) у больных СД 2 типа, ранее

не получавших лечение. Сравнение результатов монотерапии метформином (1000 мг) и результатов сочетанной терапии метформином (1000 мг) и линаглиптином (5 мг) показало большую эффективность последней в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub> (0,8 против 1,7%,  $p < 0,0001$ ). Через 24 недели комбинированной терапии было отмечено существенное снижение уровня глюкозы крови натошак по сравнению с исходным уровнем [14]. Наблюдение в течение следующего года продемонстрировало стабильность достигнутого уровня HbA<sub>1c</sub> [15]. Фармакокинетику и фармакодинамику потенциального взаимодействия метформина и линаглиптина была посвящена работа E.U. Graefe-Mody и соавт. В рандомизированном открытом перекрестном одноцентровом исследовании было показано, что совместный прием метформина в дозе 850 мг 3 раза в день и линаглиптина в дозе 10 мг 1 раз в день не влиял на фармакологический профиль препаратов. Авторы сделали вывод, что комбинация метформина и линаглиптина безопасна для пациентов с СД 2 типа и не требует коррекции доз препаратов [16].

В 18-недельном рандомизированном исследовании, в котором участвовали 245 больных СД, получавших терапию препаратами сульфонилмочевины, изучалось влияние линаглиптина на углеводный обмен [17]. Включение в состав терапии пациентов основной группы ( $n = 161$ ) линаглиптина привело к снижению

уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,47% по сравнению с группой плацебо ( $n = 84$ ) ( $p < 0,0001$ ).

При длительном течении СД 2 типа часто развивается вторичная резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП). Она является следствием уменьшения количества бета-клеток и/или нарастающей инсулинорезистентности. Через 10–15 лет от начала заболевания у половины пациентов предшествующее лечение ПССП становится неэффективным и появляются показания к инсулинотерапии.

Инсулинотерапия ежегодно назначается 5–10% больных СД 2 типа [18, 19]. Следует ли продолжать терапию ПССП при иницировании инсулинотерапии? Терапия метформином должна быть продолжена, если нет следующих противопоказаний: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, анемия, гипоксические состояния и др. Доказательства в отношении других препаратов менее очевидны. Комбинированная терапия инсулином и ингибиторами ДПП-4 в этой ситуации имеет преимущества. Среди классических ограничений инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа гипогликемия остается основным препятствием для достижения компенсации углеводного обмена. Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии снижается.

Комбинированная терапия линаглиптином и инсулином была изучена в трех основных клинических исследованиях в различных популяциях. Было показано, что линаглиптин является эффективным и безопасным препаратом при применении в комбинации с инсулином у больных СД 2 типа [20].

Проведено изучение долгосрочного профиля эффективности и безопасности линаглиптина

в комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа, которые не достигли цели лечения при использовании базального инсулина в сочетании с ПССП или без таковых. В исследовании принял участие 1261 пациент. Во время монотерапии базальным инсулином или терапии инсулином в сочетании с метформином и/или пиоглитазоном уровень HbA<sub>1c</sub> составлял 7,0–10,0%. Больные были разделены на две группы (двойной слепой метод): в одной группе в схему лечения был добавлен линаглиптин (5 мг 1 раз в день), в другой – плацебо. Исследование продолжалось более 52 недель. К 24-й неделе терапии уровень HbA<sub>1c</sub> относительно исходных значений снизился на 0,6 и 0,1% соответственно (разница между группами составила 0,65% (95%-ный доверительный интервал 0,74–0,55,  $p < 0,0001$ )). С 24-й недели в рамках протокола была проведена коррекция дозы инсулина, однако в целом она повысилась незначительно – к 52-й неделе на 2,6 МЕ/сут в группе линаглиптина и на 4,2 МЕ/сут в группе плацебо ( $p < 0,003$ ). Однако это не привело к дальнейшему снижению уровня HbA<sub>1c</sub>. Частота развития гипогликемии в группах не различалась: к 24-й неделе в группе линаглиптина зафиксировано 22,0% случаев, в группе плацебо – 23,2%, в конце лечения в группе линаглиптина отмечено 31,4% эпизодов гипогликемии, в группе плацебо – 32,9%. Побочные эффекты были зафиксированы в 78,4 и 81,4% случаев соответственно. Масса тела за время терапии снизилась в группе линаглиптина на 0,30 кг, в группе плацебо – на 0,04 кг [21]. Выведение линаглиптина из организма происходит в основном через желудочно-кишечный тракт [22]. Так, после перорального приема меченого линаглиптина здоровыми добровольцами в течение 4 дней 80% принятой дозы было выведено с калом и 5% с мочой. При проведении гемо- и перитонеального диализа существенной элиминации линаглиптина не вы-

Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии минимален



**Траженнта**  
(ингибитор ДПП-4)  
таблетки 5 мг

# Улучшая контроль, заботимся о пациенте<sup>1</sup>

## Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа новый ингибитор ДПП-4 ТРАЖЕНТА обеспечивает:

- Значимое снижение гликемии**
  - снижение HbA<sub>1c</sub> на 1,2% к 24 неделе у пациентов с высоким исходным уровнем гликемии<sup>2</sup>
  - сравнимо с препаратом сульфонилмочевинный<sup>3</sup>
- Длительный и надежный контроль гликемии**
  - снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,8% удерживалось в течение 2 лет<sup>4</sup>
- Уникальный профиль безопасности и переносимости**
  - сравнимый с глицебон<sup>5</sup>
- Одна дозировка один раз в день<sup>6</sup>**
  - не требует коррекции дозы, даже у пациентов с любой степенью нарушения функции почек и печени<sup>6</sup>

<sup>1</sup> В комбинации с метформин и сульфонилмочевинной

1. Guo R et al. *Stratipril* lowers albuminuria on top of recommended standard treatment for diabetic neuropathy. ADA 2012, 955P (poster). 2. Owens DR et al. *Dabnet Med* 2011, 281, 352-461. 3. Sallings B et al. ADA 71st Scientific Sessions, San Diego, June 24-28, 2011. 4. Schiffman A et al. *Diabetes Care* 2011, 54(Suppl 1):S242. 5. *Stratipril* vs e. et al. ADA 71st Scientific Sessions, San Diego, June 24-28, 2011. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траженнта. Регистрационное удостоверение: ПЛ-001430 от 12.01.2012.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траженнта (в сокращении)  
Траженнта является препаратом, озабоченность с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Траженнта

Регистрационное удостоверение: ПЛ-001430 от 12.01.2012. Торговое наименование: Траженнта. Международное непатентованное и составные части: препарат пептидной оболочки, содержащий 5 мг линagliptина. Фармакофармакологическая группа: гипогликемическое средство — дипептидилпептидаза-4 ингибитор. Фармакологическое действие — дипептидилпептидаза-4 ингибитор. Фармакодинамика: Траженнта (линagliptин) является ингибитором фермента дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретина — глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Траженнта увеличивает продолжительность действия ГПП-1 и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Периоды к применению: сахарный диабет 2 типа, лечение.

На правах рекламы

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, тел: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 58 20



BILLY-PM-47-120413

Реклама

грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в день. Внутрь, Траженнта может применяться независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он от этого вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: часто побочный эффект при приеме линagliptина 5 мг была головная боль. Не следует принимать препарат Траженнта при приеме других препаратов, содержащих сульфонилмочевинные препараты, поскольку это может усилить гипогликемический эффект. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назоринит и др. Особое внимание следует уделять пациентам с заболеваниями печени. Траженнта в виде монопрепарата была сопоставима с плацебо. Применение линagliptина в виде монопрепарата было сопоставимо с плацебо. Применение линagliptина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. \*Основан отпуск по рецепту.

Энг Лили Восток С.А.  
125317, Москва, Пересыпский наб., 10, тел: (495) 253 50 01, факс: (495) 253 50 05





явлено. Был сделан вывод, что препарат не требует коррекции дозы у больных с заболеванием почек [23].

Исследование эффективности и безопасности линаглиптина в сравнении с плацебо проведено у больных СД 2 типа (уровень  $HbA_{1c}$  – 8,2%) с хронической болезнью почек 4–5-й стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В период активной фазы исследования (длительность – 12 недель) у 80,5% пациентов основная терапия заключалась в приеме инсулина или в комбинированном приеме инсулина с ПССП (производные сульфонилмочевины, глиниды, пиоглитазон). Дозы препаратов оставались стабильными. В период следующей фазы (наблюдение, длительность – 40 недель) согласно протоколу исследования при недостижении целей лечения существовала возможность коррекции доз основных препаратов. Через 12 недель уровень  $HbA_{1c}$  в группе терапии линаглиптином по сравнению с группой плацебо снизился относительно исходного значения на 0,59%, а к концу исследования разница показателей  $HbA_{1c}$  увеличилась до 0,72%.

Параметры почечной функции как показатели безопасности лечения в течение исследования в группах терапии линаглиптином и плацебо существенно не менялись (СКФ снизилась на 0,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе ли-

наглиптина и на 2,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе плацебо). Частота эпизодов гипогликемии у больных, получавших терапию линаглиптином, была выше, чем в группе плацебо, в основном за счет бессимптомных гипогликемических состояний. В то же время не было статистически достоверной разницы в частоте тяжелых случаев гипогликемии между двумя группами. Не отмечено значимых различий и в динамике массы тела [24].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что линаглиптин можно использовать у больных СД 2 типа на разных стадиях хронической болезни почек.

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого возраста с СД 2 типа повышает риск возникновения побочных явлений, вызванных взаимодействием разных лекарственных средств [25]. В связи с тем что эпизоды гипогликемии в этой группе пациентов развиваются достаточно часто, терапия должна быть направлена на снижение существующего риска гипогликемии [26].

Имеющиеся данные о безопасности сочетанной терапии линаглиптином и инсулином позволили провести исследование безопасности данной комбинации препаратов у больных старше 70 лет. В исследование включен 241 больной СД 2 типа с уровнем

$HbA_{1c} \geq 7\%$ , получавший лечение метформином и/или препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином. В схему лечения были добавлены линаглиптин в дозе 5 мг или плацебо. При сопоставимой частоте побочных реакций пациентов, получавших линаглиптин, произошло значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  в отличие от пациентов, получавших плацебо. Случаи гипогликемии в группе терапии линаглиптином фиксировались чаще – 24,1 против 16,5%. Данная разница не достигала уровня статистической значимости и была связана с терапией препаратами сульфонилмочевины. Анализ результатов (исключая пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины) показал одинаковую частоту гипогликемических эпизодов в обеих группах (группа линаглиптина – 14,9% случаев, группа плацебо – 16,7%) [27].

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1, существенно расширило возможности индивидуального подбора лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинированной терапии СД 2 типа. В итоге это способствует достижению оптимального контроля гликемии при максимальной безопасности лечения. ☼

## Литература

1. Kahn C.R. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. № 8. P. 1066–1084.
2. Luzniak P., Marek J., Kowrach M., Wojciechowska-Luzniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy // *Przew. Lek.* 2009. Vol. 12. № 2. P. 34–40.
3. Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorob układu sercowo-naczyniowego // *Farm. Pol.* 2009. Vol. 65. № 6. P. 425–438.
4. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 187–192.
5. Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 5. P. 437–440.
6. Srinivasan B.T., Jarvis J., Khunti K., Davies M.J. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review // *Postgrad. Med. J.* 2008. Vol. 84. № 996. P. 524–531.
7. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 4. P. 753–768.
8. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.

9. Graefe-Mody U., Giessmann T., Ring A. *et al.* A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 1096–1103.
10. Del Prato S., Bernett A.H., Huisman H. *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.
11. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. *et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
12. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
13. 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. Vol. 27. Suppl. 3. P. 57–64.
14. Haak T., Meinicke T., Jones R. *et al.* Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 14. № 6. P. 565–574.
15. Haak T., Meinicke T., Jones R. *et al.* Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 12. P. 1283–1293.
16. Graefe-Mody E.U., Padula S., Ring A. *et al.* Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 1963–1972.
17. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. Safety and efficacy as add-on therapy to sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Stockholm, 2010.*
18. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
19. DeFronzo R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis // *Neth. J. Med.* 1997. Vol. 50. № 5. P. 191–197.
20. Von Websky K., Reichetzeder C., Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 681–694.
21. Yki-Järvinen H., Rosenstock J., Durán-García S. *et al.* Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a  $\geq 52$ -week randomized, double-blind study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 12. P. 3875–3881.
22. Heise T., Graefe-Mody E.U., Hüttner S. *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 8. P. 786–794.
23. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 10. P. 939–946.
24. Friedrich C., Emser A., Woerle H.J., Graefe-Mody U. Renal impairment has no clinically relevant effect on the long-term exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Ther.* 2013. Vol. 20. № 6. P. 618–621.
25. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9529. P. 29–36.
26. Matyka K., Evans M., Lomas J. *et al.* Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 2. P. 135–141.
27. Barnett A.H., Huisman H., Jones R. *et al.* Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9902. P. 1413–1423.

### New horizons in combination drug therapy for type 2 diabetes mellitus

I.R. Yarek-Martynova, M.Sh. Shamkhalova, N.V. Zaytseva, M.V. Shestakova

*Endocrinology research center*

Contact person: Ivona Yanovna Yarek-Martynova, iwonomj@mail.ru

*As a result of introduction of novel classes of hypoglycemic drugs, e.g. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) and glucagon-like peptide-1 analogues, new approaches to the drug therapy for type 2 diabetes mellitus emerged. New agents are characterized by high efficacy and safety and may be recommended for single therapy or in combination with oral hypoglycemic drugs or insulin in different diabetic populations.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, combination therapy