



# Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская

*Сахарный диабет – одно из самых известных заболеваний эндокринной системы. Впервые его описал греческий врач Деметриос (II век до н. э.) из Апамании, обратив внимание на самые частые и яркие симптомы данного состояния, а именно на потерю жидкости (полиурию) и постоянную, неутолимую жажду (полидипсию). Деметриос описал данное заболевание греческим словом διαβήτης (диабет), которое означает «проникать сквозь». Считалось, что основным в патогенезе заболевания является неспособность организма удерживать жидкость, поэтому человек, страдающий этим заболеванием, непрерывно теряет жидкость и восполняет ее, «как сифон».*

Прошло не одно столетие, прежде чем врачи разделили сахарный диабет на два ведущих типа: тип 1 «инсулинзависимый» и тип 2 «инсулиннезависимый». Наступление «инсулиновой» эры позволило значительно продлить жизнь пациентам, страдающим сахарным диабетом типа 1 (СД тип 1). Но гораздо больше пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 (СД тип 2). В конце прошлого и начале нынешнего столетия распространенность СД типа 2 приняла масштабы всемирной эпидемии. Так, если в 2000 г. численность больных СД типа 2 в мире составляла около 160 млн человек, то к 2010 году, по прогнозам эпидемиологов, чис-

ло больных должно было достигнуть 215 млн, а к 2025-му – более 300 млн человек [1]. Но к началу 2010 года в мире уже было 285 млн заболевших преимущественно СД типа 2. В России всего в 2000 г. оценочно было 8 млн больных СД, а к 2025 г. их количество может увеличиться до 12 млн человек [2, 3]. Патогенез данного заболевания изучен достаточно хорошо. Ведущим фактором в развитии СД типа 2 является инсулинорезистентность (ИР). Антилиполитический эффект инсулина значимо повышается на фоне ИР, что приводит к избыточному накоплению жира, в основном по абдоминальному типу. Причем увели-

чивается количество свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина, а, как известно, СЖК являются основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. В печени на фоне инсулинорезистентности повышается процесс глюконеогенеза, и как результат – повышение уровня гликемии натощак. Достоверно установлено, что ИР предшествует клинической манифестации СД типа 2, которая происходит при нарушении функциональной способности более 40%  $\beta$ -клеток. Формирование сосудистых осложнений, которые являются главной причиной инвалидизации пациентов, происходит именно на этом этапе развития заболевания. Пороговыми значениями гликемии, при которых повышается риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД типа 2, являются: гликемия натощак  $> 6,5$  ммоль/л, гликемия через 2 часа после еды  $> 8$  ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c)  $> 7\%$ . Именно поэтому ранняя диагностика и своевременное назначение адекватного лечения являются столь необходимыми. Прежде всего, пациентам рекомендовано изменить привычный образ жизни. На первом этапе необходимо научить пациента правилам рационального питания с исключе-



нием из рациона легкоусвояемых углеводов и ограничением употребления жиров. Объяснить необходимость проведения адекватных физических нагрузок и контроля массы тела.

Но только изменение образа жизни не способствует достижению целевых уровней гликемии. Так, по результатам UKPDS 75% пациентов, соблюдающих только принципы изменения образа жизни, к сожалению, в большинстве случаев не достигают целевого уровня HbA1c < 7%. При недостаточной эффективности изменения образа жизни назначают пероральные сахароснижающие препараты, а в дальнейшем – комбинированную антидиабетическую терапию и инсулинотерапию [3]. Длительное время препаратами «стартовой» терапии считались производные сульфонилмочевины, но в 2005 г. Международная федерация диабета (IDF) рекомендовала метформин в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни, за исключением пациентов, имеющих патологию почек [4]. Метформин не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде. В настоящее время метформин является единственным бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД типа 2 [23–25]. Основным фармакологический эффект препарата связан со снижением продукции глюкозы печенью, а также продукции свободных жирных кислот (СЖК), окисления жира и, частично, усилением периферического захвата глюкозы [26, 27]. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей [28, 29]. Инсулинозависимое поглощение глюкозы, на фоне метформина, повышается на 20–30% [24, 25], происходит подавление процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [30]. Подавляя клеточное дыхание, метформин ингибирует глюко-

неогенез и вызывает экспрессию транспортеров глюкозы с последующим улучшением утилизации глюкозы [24, 25, 31]. Метформин противопоказан к применению при нарушении функции почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин. или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л), печеночной недостаточности, гипоксических состояниях любой этиологии, а также при злоупотреблении алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации, необходима отмена препарата при проведении рентгеноконтрастных исследований в связи с риском развития острой почечной недостаточности и за 5–7 дней до планируемых манипуляций. Метформин следует использовать с осторожностью у пожилых пациентов, со сниженной массой тела. Следует отметить, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина β-клетками [24, 28]. Как бы ни был хорош препарат, но существует часть пациентов с СД типа 2, плохо переносящих метформин в связи с побочными эффектами препарата (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт). Вероятно, эти эффекты связаны с накоплением препарата в слизистой кишечника и локальным повышением выработки лактата [23, 37].

Препараты, производные сульфонилмочевины (ПСМ), появились на фармацевтическом рынке таблетированных сахароснижающих средств одними из первых, именно это объясняет столь большую доказательную базу по их эффективности и безопасности. С момента открытия в 1950-х годах ПСМ являются наиболее широко используемыми при лечении СД типа 2. Ежегодно у 5–10% больных при применении препаратов сульфонилмочевины в виде монотерапии развивается вторичная резистентность [5]. Еще одним частым побочным эффектом ПСМ является развитие гипогликемии. По данным разных авторов, частота ее развития коле-

блется от 1,8% до 59%, а частота развития тяжелой гипогликемии, требующей оказания пациенту посторонней помощи, составляет 1,9–3,5%. Чаще всего такое состояние возникает у пожилых людей.

*В настоящее время созданы препараты – ингибиторы ДПП-4, защищающие эндогенный ГПП-1 от деградации и удлиняющие его способность снижать постпрандиальную гликемию. Мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин (Янувия). Благодаря подобному эффекту Янувия способствует повышению в крови уровня интактных инкретинов, влекущих за собой усиление глюкозозависимого инсулинового ответа. Одновременно препарат подавляет секрецию глюкагона.*

Иногда тяжелая гипогликемия становится причиной летального исхода в этой группе больных. Вследствие тяжелой гипогликемии могут развиваться судороги, транзиторная гемиплегия, аритмия, инфаркт миокарда и инсульт [6, 7]. Также необходимо учитывать, что риск возникновения гипогликемии увеличивается у пациентов с заболеванием почек, при условии элиминации ПСМ почками (или в случае, если их активные метаболиты выводятся через почки) [8]. Риск развития гипогликемии ограничивает возможность жесткого контроля концентрации глюкозы в крови пациента. Невозможность эффективного гликемического контроля препаратами сульфонилмочевины также можно объяснить прогрессирующим снижением секреции инсулина β-клетками [11], несоблюдением режима питания и объема физических нагрузок, избыточным весом, развитием инфаркта миокарда, инфекционными заболеваниями,

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



а также приемом некоторых препаратов [9]. В проведенных *in vitro* исследованиях показано, что ПСМ могут стимулировать секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, независимо от внеклеточной концентрации глюкозы, действуя как секретогоги, частично за счет прямого воздействия на клеточный экзоцитоз [12, 13]. Для оптимального гликемического контроля необходима

глюкозозависимая стимуляция  $\beta$ -клеток, которая могла бы обеспечить максимальный контроль постпрандиальной гликемии. С учетом обозначенной выше необходимости была создана группа меглитинидов, принципиально иной класс химических соединений, имеющий особенные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Однако секреция инсулина под влиянием репаглинида является лишь частично глюкозозависимой (рис. 1).

### Что же можно рекомендовать пациентам с впервые выявленным СД типа 2 при непереносимости метформина?

Первые упоминания о неких факторах секретируемых желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), высказанных Старлингом, восходят к 1902 г., когда был открыт секретин. В 1930 году Лаббар (Labbarre) ввел термин инкретин, обозначив им гормональную активность кишечника, которая повышает эндокринную секрецию поджелудочной железы. Лишь в 1960 г. стало возможным подтвердить это предположение, когда научились определять уровень инсулина в крови. Был исследован секреторный ответ поджелудочной железы

на пероральное и внутривенное введение глюкозы. Доказано, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы (рис. 2).

Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с  $\beta$ -клеткой, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина [38]. Самыми важными гормонами-инкретинами являются: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, GIP), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид (ЖИП) и глюкагонподобный пептид -1 (ГПП-1, GLP-1) [39, 40]. У людей без нарушения углеводного обмена до 70% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено именно эффектом инкретиннов [41, 42], который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ (рис. 3) [41, 43, 44]. Инсулиноотропная активность ГПП-1 четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране  $\beta$ -клетки [45-47]. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые

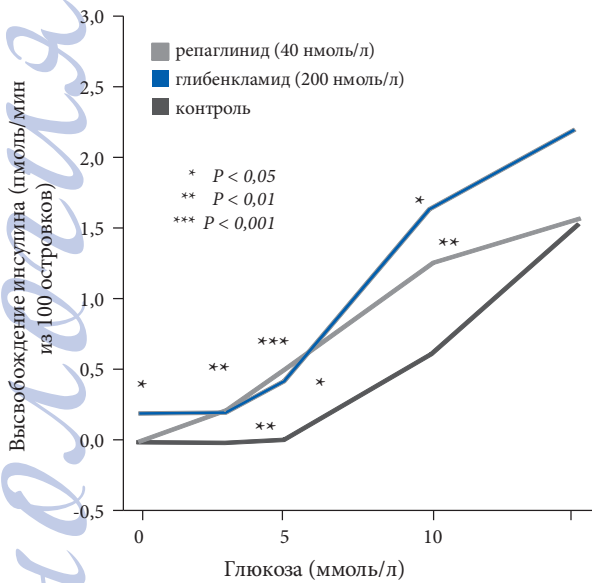
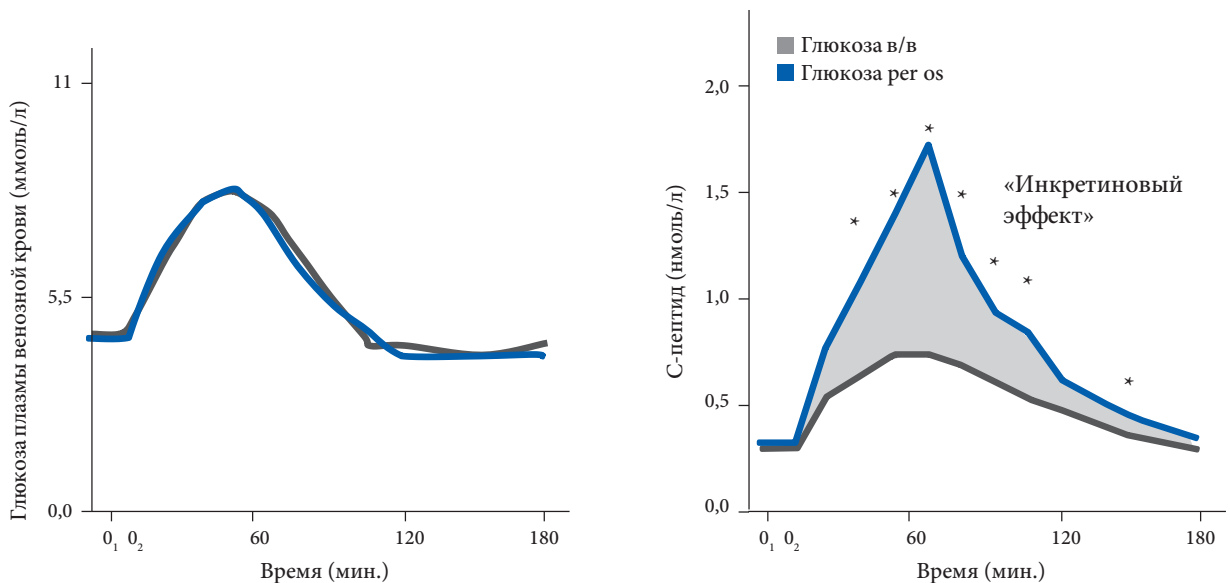


Рис. 1. Репаглинид-стимулированная секреция инсулина лишь частично глюкозозависимая



Среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего (СОС); N = 6; \*P  $\leq$  0,05; 0<sub>1</sub>-0<sub>2</sub> = время введения глюкозы

Рис. 2. Разница в секреции инсулина при внутривенном и пероральном приеме глюкозы (инкретиновый эффект)

Эндокринология



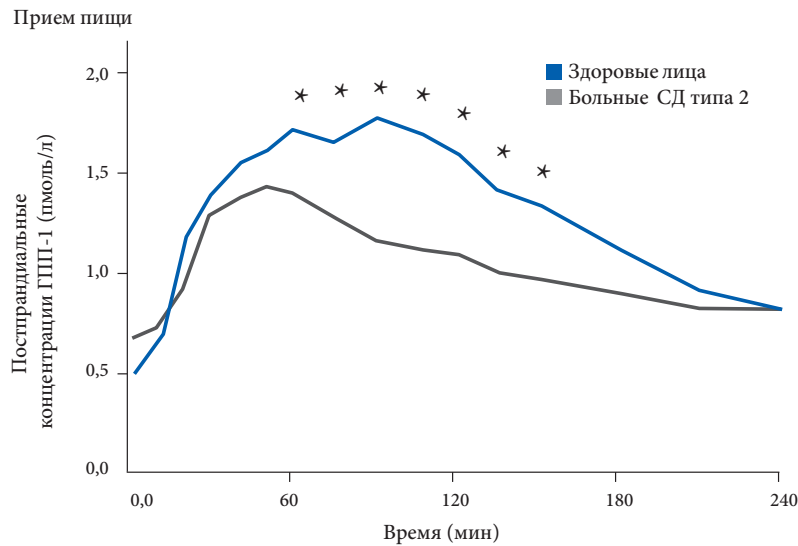
ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина [48, 49].

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак [41, 50–51]. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается [49]. Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать гипогликемию. Кроме того, ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими  $\beta$ -клетками [48–49]. Наиболее изученным представителем инкретинов является ГПП-1, период его полувыведения составляет 1–2 мин., что делает невозможным применение его в качестве натурального препарата, в клинической практике используются его миметики и аналоги – эксенатид, лираглутид. Инактивация ГПП-1 в организме происходит вследствие отщепления аминокислоты аланина под действием дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4). Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полужизни инкретинов, благодаря чему усиливается их инсулино-тропное действие.

В настоящее время созданы препараты – ингибиторы ДПП-4, защищающие эндогенный ГПП-1 от деградации и удлиняющие его способность снижать постпрандиальную гликемию. Мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин (Янувия). Благодаря подобному эффекту Янувия способствует повышению в крови уровня интактных инкретинов, влекущих за собой усиление глюкозозависимого инсулинового ответа. Одновременно препарат подавляет секрецию глюкагона. По данным литературы, ситаглиптин обладает протективным влиянием в отношении культуры  $\beta$ -клеток, путем подавления апоптоза и потенцирования пролиферации новых  $\beta$ -клеток [52–54]. Проведены эксперименты на крысах линии Wistar и на мышях с применением стрептозотоциндукци-

рованного сахарного диабета с нарушением архитектоники островков Лангерганса (распределение  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток), с уменьшением числа  $\beta$ -клеток. Назначение ингибиторов ДПП-4 позволило улучшить функциональное состояние  $\beta$ -клеток и частично восстановить микроархитектонику островков

Лангерганса. В ходе аналогичных экспериментов на мышьиной модели с нарушениями секреции и чувствительности к инсулину, при питании богатой жирами пищей лечение ситаглиптином в течение 3 месяцев увеличивало число инсулино-позитивных  $\beta$ -клеток. Кроме того, общая масса  $\beta$ -клеток



\* Снижение секреции ГПП-1 в ответ на прием пищи возможно вносит вклад в уменьшение инкретинового эффекта у больных СД типа 2

4-часовой тест с приемом смешанной пищи; здоровые лица, n = 33; больные сахарным диабетом 2 типа, n = 54; среднее  $\pm$  CO; \*P < 0,05 для сравнения с больными СД типа 2

Рис. 3. Постпрандиальные уровни эндогенного ГПП-1 снижены у больных СД типа 2

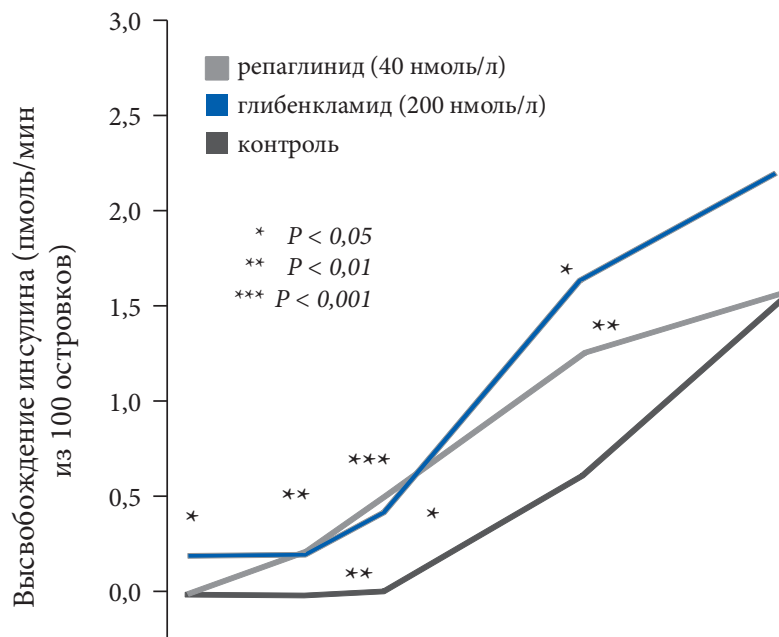


Рис. 4. Более выраженное снижение  $HbA_{1c}$  у пациентов с более высокими исходными значениями

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

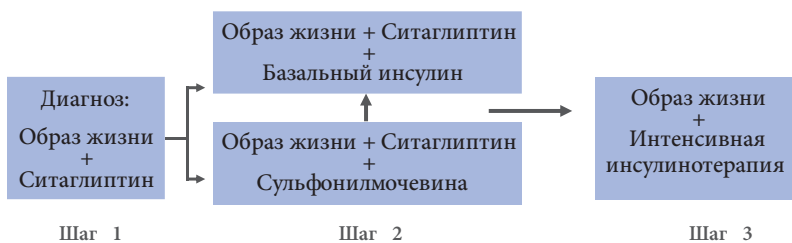
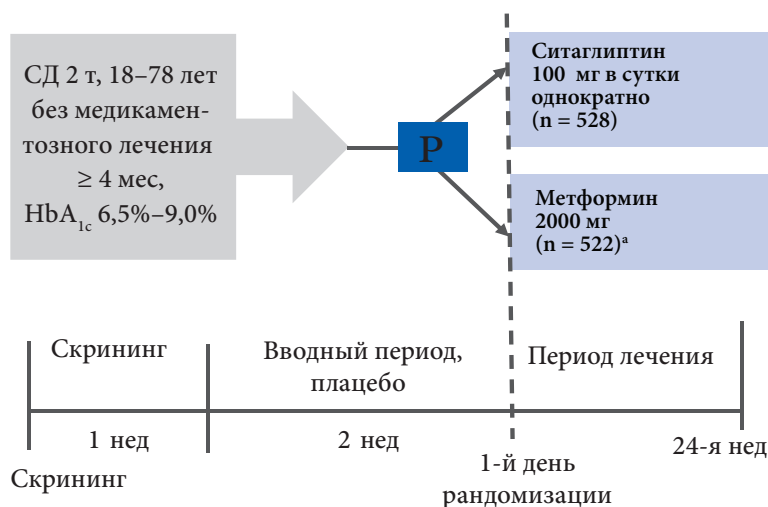


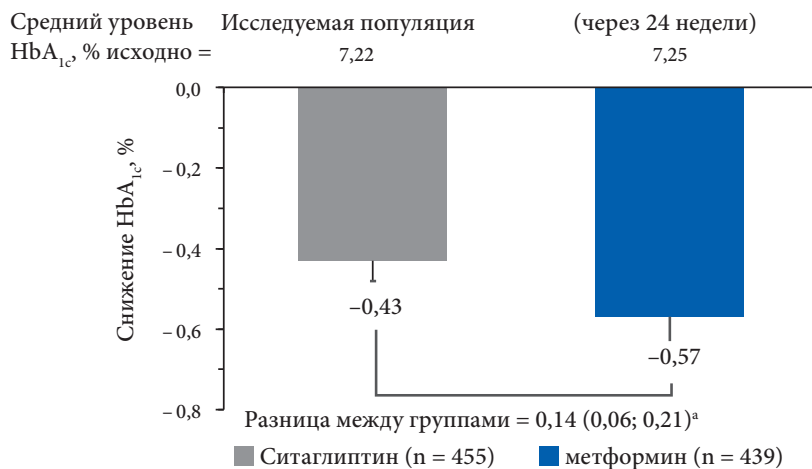
Рис. 5. Алгоритм стартовой терапии СД типа 2 при плохой переносимости метформина



<sup>a</sup>Титрование 1000 мг 2 раза в день за 3-5 недель

Рис. 6. Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: дизайн исследования

## Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: изменение $HbA_{1c}$ по сравнению с исходным через 24 недели



<sup>a</sup>Заданный предварительно уровень относительно контроля = 0,40%

Рис. 7. Уровень  $HbA_{1c}$  через 24 недели лечения

и отношение числа  $\beta$ -клеток к  $\alpha$ -клеткам нормализовалась. При этом восстановилась нормальная архитектура островков [54–59]. У человека, маркерами функции  $\beta$ -клеток служат отношение проинсулин к инсулину и коэффициент НОМА- $\beta$ , которые значительно улучшаются на фоне терапии препаратом ситаглиптина. Следует отметить, что ситаглиптин достаточно быстро абсорбируется, достигнутая постоянная концентрация в плазме сохраняется в течение 2 дней после однократного приема, метаболизируется в организме, и около 90% принятого препарата экскретируется почками в неизменном виде [60]. По продолжительности действия ситаглиптин превосходит вилдаглиптин [61]. В исследованиях III фазы ситаглиптин изучался в плацебо-контролируемом исследовании, в качестве как монотерапии, так и с добавлением метформина или пиоглитазона. Проведено также клиническое исследование с использованием сульфонилмочевины в качестве препарата сравнения на фоне приема метформина. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке ОГТТ после однократного приема ситаглиптина. В него были включены 58 пациентов (42 мужчины, 16 женщин; средний возраст 50 лет) с впервые выявленным СД типа 2,  $HbA_{1c}$  с 6,5%–11,7% (среднее 8,3%). Произведено распределение по группам: 1-я группа – пациенты, однократно принимавшие ситаглиптин в дозе 25 мг, 2-я группа – пациенты, однократно принимавшие ситаглиптин в дозе 200 мг, и 3-я контрольная группа, принявшая плацебо. Проведена оценка однократного приема ситаглиптина в двух различных дозах на уровень гликемии (изменение ППК глюкозы) после ОГТТ, а также безопасность и переносимость однократного приема ситаглиптина у пациентов с СД типа 2. Отмечено, что однократный прием ситаглиптина в дозе 200 мг максимально снижал уровень глюкозы после ОГТТ, достоверное улучшение показателей выявлено и при приеме 25 мг пре-

эндокринология



парата по сравнению с плацебо. Основной эффект данной группы заключается в усилении действия ГПП-1 за счет увеличения концентрации данного гормона на фоне снижения инактивации. По данным проведенного исследования, выявлено увеличение концентрации ГПП-1 практически в 2 раза по сравнению с плацебо, причем данный эффект наблюдался в обеих группах и незначительно отличался от дозы принятого препарата. Однократный прием ситаглиптина стимулировал инсулиновый ответ приблизительно на 20% по отношению к плацебо, без активной разницы между концентрацией препарата. Значимая разница между дозами принимаемого препарата была выявлена при оценке ответа при однократном приеме ситаглиптина на подавление секреции глюкагона после ОГТТ. Отмечено, что при приеме 25 мг ситаглиптина секреция глюкагона снижается приблизительно на 7%, а при приеме 200 мг – на 14% по сравнению с плацебо. Оценка клинической безопасности сопоставима с группой плацебо. При однократном приеме препарата тяжелой гипогликемии не наблюдалось.

Необходимо отметить проведенное 24-недельное плацебо-контролируемое исследование по монотерапии у пациентов с СД типа 2. По дизайну данного протокола пациенты принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки или плацебо. Проводился контроль веса, уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина, оценивалось отношение проинсулин/инсулин натощак, рассчитывался индекс НОМА-β, оценивались возможные побочные действия, в том числе и частота развития гипогликемических состояний. Как было написано выше, большинство пациентов, страдающих СД типа 2, имеют избыточную массу тела или ожирение разной степени выраженности. Очень важно, чтобы препарат, способствующий нормализации гликемии, не способствовал увеличению веса, а в идеале приводил к снижению и нормализации ИМТ. При оценке 24-недельного приема ситаглиптина в дозе 100 мг в сутки не выявлено прибавки массы, отмечено незначительное снижение данного показателя. Подтверждено протективное действие препарата на состояние β-клеток, так

как выявлено значимое снижение соотношения проинсулин/инсулин с соответствующим приростом по индексу НОМА-β. Эти показатели достоверно подтверждают способность данного препарата позитивно воздействовать на функцию β-клеток, возможно, на предотвращение апоптоза в них. При анализе показателей гликемии натощак и уровня НвА1с выявлены значимые положительные результаты. Стоит обратить внимание, что в среднем уровень НвА1с снизился

*Ситаглиптин достаточно быстро абсорбируется, достигнутая постоянная концентрация в плазме сохраняется в течение 2 дней после однократного приема, метаболизируется в организме, и около 90% принятого препарата экскретируется почками в неизменном виде. По продолжительности действия ситаглиптин превосходит вилдаглиптин.*

## Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: побочные эффекты со стороны ЖКТ

Исследуемая популяция

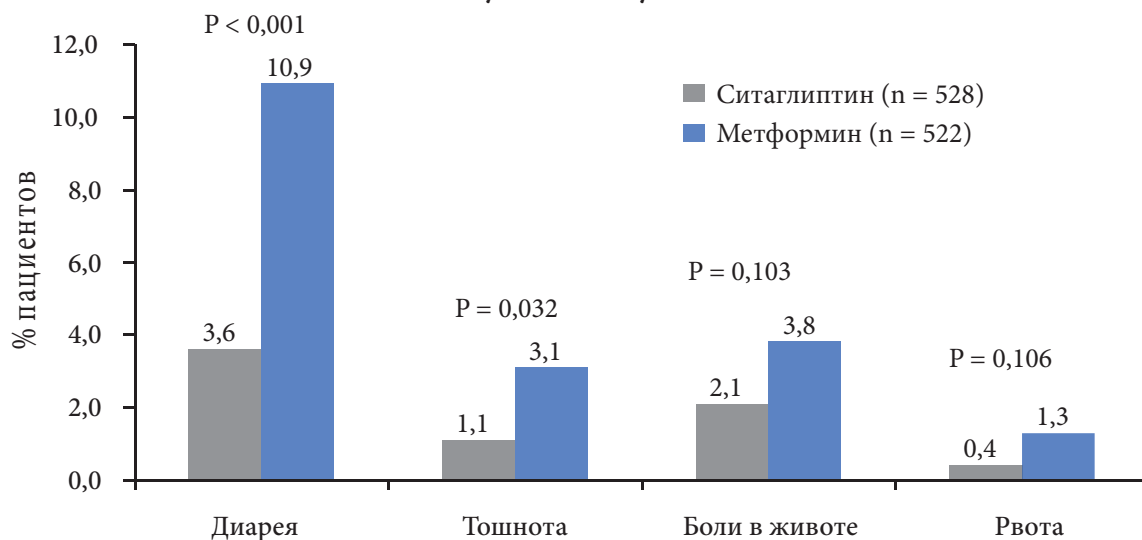


Рис. 8. Нежелательные явления со стороны ЖКТ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



на 0,8%, однако интересен факт, что чем выше уровень исходного HbA1c, тем более выражено снижение данного показателя после 24-недельной терапии ситаглиптином 100 мг.

*Результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения ситаглиптина позволяют рекомендовать данный препарат как препарат выбора для стартовой терапии у пациентов с СД типа 2 с непереносимостью метформина.*

Но и при «условно хорошем» уровне HbA1c (7%), по сравнению с группой плацебо, более чем у 40% пациентов выявлена положительная динамика. Гипогликемическое состояние было выявлено у 1,3% пациентов в группе, принимавшей ситаглиптин, и у 0,8% в группе плацебо. Не зафиксировано ни одного тяжелого случая гипогликемии. Из побочных нежелательных явлений достоверно чаще встречались желудочно-кишечные расстройства, которые проявлялись в виде: запоров – 3,8% и диареи – 4,6%, что можно объяснить индивидуальной чувствительно-

стью к данному препарату и что случалось несопоставимо реже, чем аналогичные проявления при приеме препаратов из группы метформина.

Зная основные патогенетические механизмы возникновения и развития СД типа 2 и эффекты действия препаратов ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина), можно говорить о необходимости применения данной терапии как патогенетического лечения данного заболевания. Вышеприведенные результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения ситаглиптина позволяют рекомендовать данный препарат как препарат выбора для стартовой терапии у пациентов с СД типа 2 с непереносимостью метформина.

Как отразится на состоянии углеводного обмена подобная стартовая терапия СД типа 2? Объективная невозможность у части пациентов с СД типа 2 начать стартовую терапию по предложенному Консенсусу ADA/EASD без ущерба может быть замещена ситаглиптином. Об этом свидетельствуют результаты 24-недельного исследования с участием более 1000 пациентов. В этом исследовании проведено сравнение эффективности ситаглиптина и метформина в снижении уровня HbA1c, их эффективность и переносимость у пациентов

с СД типа 2 с неадекватным контролем гликемии. Помимо этого, дополнительной целью было сравнение воздействия ситаглиптина и метформина на ЖКТ за 24 недели лечения. Пациенты путем рандомизации были распределены в 2 группы лечения и получали либо ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки, либо метформин 2000 мг/сут. (с постепенной титрацией дозы) (рис. 6).

Результаты исследования показали, что метформин не обладает преимуществом по сравнению с ситаглиптином в нормализации HbA1c (разница между группами не была статистически достоверной): как ситаглиптин, так и метформин вызывали клинически значимое снижение HbA1c (рис. 7).

Анализ безопасности и переносимости обоих препаратов показал, что лечение как ситаглиптином, так и метформином в целом переносилось хорошо: частота развития гипогликемии была низкой при применении обоих препаратов; при применении ситаглиптина отмечалась более низкая частота развития НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с метформином. Это проявлялось в снижении частоты диареи и тошноты (рис. 8). Лечение как ситаглиптином, так и метформином вызывает некоторое снижение веса тела у больных сахарным диабетом типа 2.

*Литература →  
С. 86-87*

Эндокринолог

# ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

## Усиливает эффекты инкретинов.

## Улучшает физиологический контроль гликемии.

### ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня  $HbA_{1c}$  в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия<sup>1-4</sup>
- Глюкозозависимый контроль в течение суток<sup>1</sup>
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии<sup>3</sup>
- В целом хорошая переносимость<sup>1</sup>

### Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами.

#### ЯНУВИЯ

(Ситаглиптин)

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- применение у детей моложе 18 лет.

#### С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная недостаточность

Основной путь выведения препарата ЯНУВИЯ из организма – почечная экскреция. Для достижения такой же плазменной концентрации, что и у пациентов с нормальной выделительной функцией почек, пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата ЯНУВИЯ (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, Пациенты с почечной недостаточностью).

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

По данным 4 плацебо-контролируемых исследований (18-24 недели) препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100-200 мг в качестве моно- или комбинированной терапии с метформином или глитазоном, частота связанных с исследуемым препаратом нежелательных явлений не превысила 1% при приеме рекомендуемой терапевтической дозы. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг.

Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2% и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения

препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3% и 2,1%, тошнота – 1,4% и 0,6%, рвота – 0,8% и 0,9%, диарея – 3,0% и 2,3%.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины: по данным плацебо-контролируемого исследования при комбинированном лечении препаратами ЯНУВИЯ (100 мг) и глимепирид, или ЯНУВИЯ и глимепирид+метформин, единственными связанным с лечением побочным эффектом, встречающимся с частотой  $\geq 1\%$  в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ по сравнению с группой плацебо, была гипогликемия (9,5% - ЯНУВИЯ, 0,9% - плацебо).

Стартовая комбинированная терапия препаратами ЯНУВИЯ и метформин: по данным плацебо-контролируемого факториального исследования комбинированной терапии ситаглиптином в суточной дозе 100 мг и метформином в суточной дозе 1000 мг или 2000 мг (ситаглиптин 50/ метформин 500 или 1000 мг x 2 раза) в сутки побочные эффекты с частотой  $\geq 1\%$  преобладали в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией метформином, включая: диарею (ситаглиптин+метформин – 3,5%, метформин – 3,3%), диспепсию (1,3% и 1,1%), метеоризм (1,3% и 0,5%), рвоту (1,1% и 0,3%) и головную боль (1,3% и 1,1%). Частота гипогликемии составила 1,1% и 0,5%, соответственно.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения препаратом ЯНУВИЯ не наблюдали.

#### Постмаркетинговые наблюдения:

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница и синдром Стивенса-Джонсона, однако их частота и причинная связь с приемом препарата ЯНУВИЯ установлены не были. Побочные явления, встречающиеся без причинной связи с приемом препарата ЯНУВИЯ в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще чем при приеме плацебо, с частотой  $\geq 3\%$ : инфекция верхних дыхательных путей (ЯНУВИЯ 100 мг – 6,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 6,1%, плацебо – 6,7%), назофарингит (ЯНУВИЯ 100 мг – 4,5%, ЯНУВИЯ 200 мг – 4,4%, плацебо – 3,3%), головная боль (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,6%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,9%, плацебо – 3,6%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%), артралгия (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,1%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,3%, плацебо – 1,8%).

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в

животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,4%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,9%, плацебо – 0,6%), рвота (ЯНУВИЯ 100 мг – 0,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,7%, плацебо – 0,9%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%).

#### Изменения лабораторных показателей

Частота отклонений лабораторных показателей была сравнимой в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг и в группах плацебо. Во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это изменение клинической значимости не имеет. Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5-5,5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было. Наблюдалось небольшое уменьшение активности общей щелочной фосфатазы (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средний уровень 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы.

Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия. По данным клинических исследований препарата ЯНУВИЯ частота возникновения гипогликемии при монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, глитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. При комбинировании препарата ЯНУВИЯ с производными сульфонилмочевины, вызывающими гипогликемию, частота сульфонилмочевинной гипогликемии (как и в случае комбинирования других гипогликемических средств с производными сульфонилмочевины) в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе плацебо (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ). Т.о., целью снижения риска развития сульфонилмочевинной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

#### Применение у лиц пожилого возраста.


В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата ЯНУВИЯ у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

### Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

#### Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205. 4. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632-2637.

Реклама

 **ЯНУВИЯ®** – Зарегистрированный товарный знак компании Merck Sharp & Dohme Corp., подразделения Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.

Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж.  
Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76  
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделения Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.  
Все права защищены. 25-Feb-2012 JAN-2008-RUCB-015-(W-1232205)-JA (Resub 0)

1 раз в день   
**Янувия®**  
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.  
Улучшает физиологический контроль.





# Литература

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко  
Глюкофаж в настоящем и будущем

10. Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea along and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994. 17: 1100-1109.
11. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type 2 diabetes results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 1997. 103: 491-497.
12. International Diabetes Federation. 2005. Global guideline for type 2 diabetes.
13. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009. 32: 193-203.
14. Bailey C.J., Howlett H.C.S. Defining patient populations not indicated for metformin. *Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007. P. 193-198.
15. Emsley-Smith A.M., Boyle D.I., Evance J.M., Sullivan F., Morris A.D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine*. 2003. 18: 483-488.
16. Stacpoole P.W., Wright E.C., Baumgarten T.G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group. 1992. *The American Journal of Medicine*. 97: 47-54.
17. Eurich D.T., Majumdar S.R., Mc Alister F.A., Tsuyuki R.T., Johanson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes care*. 2005. 28: 2345-2351.
18. Mc Donald A., Eurich D.T., Majumdar S.R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010. 33: 1210-1219.
19. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006. 29: 254-258.
20. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetology*. DOI: 10.1007/s00125-009-1440-6.
21. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010. 33: 322-326.
22. Берутейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Санкт-Петербург. Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. М. 22-24 ноября 2004 года.
23. William W. Shields, Thompson K.E., Grice G.A. et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2009. 2 (3): 157-163.

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская  
Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet. Med.* 2003. 20 (9): 693-702.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. М. 2006. С. 320-9.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabet Care*. 2003. 26: 3160-7.
4. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007. 24: 451-63.
5. De Fronzo R.A. Insulin resistance: multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth. J. Med.* 1997. 50: 191-197.
6. Temer R.E., Neil H.A. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988. 296: 949-950.
7. Chan J.C.N., Cockram C.S., Critchley J.A.J.H. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug 5a/1996*. 15: 135-157.
8. Robertson D.A., Home P.D. Problems and pitfalls of sulphonylurea therapy in older patients. *Drugs Aging*. 1993. 3: 510-524.
9. De Fronzo R.A., Goodman A.M. The Metformin Investigator Group: Efficacy of Metformin in patients with NIDDM. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333: 541-549.
10. King H., Rewers M. WHO Ad HOC Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 1993. 16: 157-177.
11. Melander A., Donnelly R., Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas? *Clin. Pharmacokinet.* 1998. 34: 181-188.
12. Fuhendorff J., Rorsman P., Kofod H., Brand C.L., Rolin B., MacKay P., Shyrniko R., Car R.D. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998. 47: 345-351.
13. Bokvist M., Hey M., Pbulsen C.R., Buschard K., Gromada J.A. 4166 but not repaglinide stimulate Ca<sup>2+</sup>-evoked, K(ATP) channel independent, secretion in rat pancreatic a- and b-cells. *Diabetologia*. 1998. 41 (Suppl. 1): Abstract 543.
14. Vinambres C., Villanueva-Ptenacairillo M.L., Valverde I., Malaisse W.J. Repaglinide preserves nutrient-stimulated biosynthetic activity in rat pancreatic islets. *Pharmacol. Res.* 1996. 34: 83-85.
15. Louchami K., Jijakli H., Sener A., Malaisse W.J. Effect of repaglinide upon nutrient metabolism, biosynthetic activity, cationic fluxes and insulin release in rat pancreatic islets. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998. 99: 155-168.
16. Bakkali-Nadi A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J. Insulinotropic action of meglitinide analogues; concentration-reponse relationship and nutrient dependency. *Diabetes Res.* 1994. 27: 81-87.
17. Oliver S., Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral antidiabetic agent for patients with Type 2 diabetes (NIDDM). *Diabetologia*. 1997. 40 (Suppl 1): A320.
18. Owens D.R. Repaglinid-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drug. *Diabetic Med.* 1998. 15 (Suppl 4.): S28-S36.
19. Hatorp V., Hasslacher C., Clauson P. Pharmacokinetics of repaglinide in Type 2 diabetes patients with and without renal impairment. *Diabetologia*. 1999. 42 (Suppl. 1): A242.
20. Smpke R.K., Chatterjee V.K., ORabilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2006. 116: 581-9.
21. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356: 2457-71.
22. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007. Sep. 29. 370 (9593): 1129-36.
23. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Мед. практика. 2000.
24. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. // *Diabetes Rev.* 1998. 6: 89-131.
25. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Am. J. Med.* 1997. 102: 99-110.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S.L., Sowers J.R. Metformin: An Update. // *Ann. Intern. Med.* 2002. 137: 25-33;
27. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704.
28. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце*. Том 3. № 1 (13). 2004. С. 36-40, 15.
29. Matthaesi S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes. // *Diabetes*. 1999. 40 (7): 850-7.
30. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2002. 51: 2074-81.
31. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. // *Biochem. J.* 2000. 348: 607-14.
32. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J. Type 2 diabetes in elderly: an assessment of metformin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990. 28: 329-32.
33. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. // *Diabetes*. 2001. 49 (5): 735-740.
34. Gregori F., Ambrosi F., Manfredi S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // *Diabet. Med.* 1999. 16 (12): 1016-24.



# Литература

**А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская**

Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

35. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704, 16. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86: 713-8.
36. Glim M. Diabetes Prevention Program for Type II's. // *Diabetes Self-Management*. 1996. V. 13 (5): 8-9.
37. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin. // *Br. Med. J.* 2003. 326: 4-5.
38. Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. *Arch. Intern. Med.* 1969. 124: 261-266.
39. Flint A., Raben A., Astrup A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in human. // *J. Clin. Invest.* 1998. 101: 515-20.
40. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89 (6): 3055-61.
41. Kreymann B., Williams G., Ghatei M.A. Glucagon-like peptide 1 (7-36): a physiological incretin in man. // *Lancet*. 1987. 2: 1300-4.
42. Nauck M., Stockmann F., Ebert R. & W. Creutzfeldt: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. // *Diabetologia* 29. 46-52. 1986.
43. 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.
44. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 287: E 199-E 206.
45. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // *Horm. Metab. Res.* 2004. 36 (11-12): 842-5.
46. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B. et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004. 17: 183-190.
47. Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology*. 2002. 122: 531-44.
48. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 1999. 8 (9): 1409-15.
49. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides. // *Endocrine Reviews*. 1999. 20 (6): 876-913.
50. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. // *Clinical. Diabetes*. 2005. 23: 56-62.
51. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. // *J. Clin. Endocrinol.* 1965. 25: 1317-24.
52. Pospisilik J. et al. DDPiv treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003. 52: 740-741.
53. Li Y. et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003. 278: 471-478.
54. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 1695-1704.
55. asr C.E., B.J. Hoogwerf, Faiman C., Reddy S.S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. // *Cleve Clin. J. Med.* 1999. Vol. 66. P. 247-253.
56. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 405-412.
57. Gaede P., Pedersen O. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. (Suppl. 1). P. 76-82.
58. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. P. 747-754.
59. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2006. Vol. 38. P. 831-844.
60. Herman G.A., Bergman A., Wagner J.A. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. (Suppl. 1). P. 481 (Abstract).
61. Deacon C.F. MK-431 Merck. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 6: 419-426. 2005.

**О.В. Воробьева**

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // *Сахарный диабет*. 1998. № 1: 7-18.
2. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77 (3): 354-358.
3. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999. 53: 2113-2121.
4. Subramony S.H., Wilbourn A.J. Diabetic proximal neuropathy: clinical and electromyographic studies. *J. Neurol. Sci.* 1982. 53: 293-304.
5. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain*. 2001. 124: 1197-1207.
6. Dyck P.J.B., Windebank A.J. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002. 25 (4): 477-491.
7. Kawamura N., Dyck P.J., Schmeichel A.M., Engelstad J.K., Low P.A., Dyck P.J. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2008. 115 (2): 231-239.
8. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические аспекты механизма действия современных нейропротекторов природного происхождения: Актовегина и Церебролизата (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). // Сборник статей «Актовегин». Алматы. 2000. С. 24-27.

**С.В. Подачина, Г.А. Королева**

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

1. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 4. № 1. С. 35-40.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. 1998. 138 с.
3. В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва. «Медицина». 1981. С. 183-186.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. Москва. «Медицина». 2000. 35 с.
5. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. «Логос». 1996.
6. Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. *The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology*. 1993. V. 43. P. 817-830.
7. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995. V. 122. № 8. P. 561-568.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352. P. 837-853. 1998.
9. Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*. 1997. V. 46. Suppl. 2. P. 38-42.
10. Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. V. 107. P. 421-430.
11. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with  $\gamma$ -linolenic acid. *Diabetes Care*. 1993. V. 16. P. 8-15.
12. Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature*. 2001. V. 414. P. 813-820.
13. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста. АПП «Джангар». 1999.
14. Слепышева В.В., Баялибина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
15. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва. «Медицина». 1990.
16. Биохимия. Под ред. Северина Е.С. Москва. ГЭОТАР-МЕД. 2004.
17. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. Москва. «Медицина». 1986.