

Вилдаглиптин: место в терапии сахарного диабета

Халимов Ю.Ш.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
(начальник — генерал-майор медицинской службы А.Б. Белевитин)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является важнейшей медицинской проблемой большинства стран мира. Традиционные сахароснижающие препараты не способны обеспечить долговременный гликемический контроль и повлиять на естественное течение СД2. Идеальный сахароснижающий препарат должен быть эффективным, безопасным, удобным в применении, способным предупреждать прогрессирующее ухудшение функции β -клеток поджелудочной железы при длительном лечении, положительно влиять на исходы диабета.

Использование эффекта инкретинов в последнее десятилетие является новым и перспективным направлением в лечении СД2. К инкретинам относятся гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на прием пищи и вызывают стимуляцию секреции инсулина. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) являются новым классом сахароснижающих препаратов и применяются в России более 3 лет. Современным представителем ингибиторов ДПП-4 является препарат вилдаглиптин (Галвус). Препарат ГалвусМет — это единственная зарегистрированная в России фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 с метформинном. Появление инкретиномиметиков привело к изменению национальных и международных рекомендаций по терапии СД2. Результаты международных клинических исследований показали, что терапия препаратами Галвус и ГалвусМет, являясь высокоэффективной и безопасной, обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Одним из основных преимуществ препаратов Галвус и ГалвусМет считают возможность их применения в группах пожилых больных, лиц с артериальной гипертензией, умеренным нарушением функции почек, а также у пациентов группы сердечно-сосудистого риска. Доказательная база по эффективности и безопасности препарата Галвус выглядит весьма убедительной. Преимущества препарата Галвус в монотерапии по сравнению с традиционными препаратами позволяют рекомендовать использовать его в качестве препарата выбора при инициации терапии СД2. Разрешенная комбинация вилдаглиптина с сахароснижающими препаратами других групп дает возможность назначать Галвус на всех этапах интенсификации терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, инкретины, ингибиторы ДПП-4, Галвус и ГалвусМет

Vildagliptin and its role in the treatment of diabetes mellitus

Khalimov Yu.Sh.

Kirov S.M. Military Medical Academy, St. Petersburg

Type 2 diabetes mellitus is a most serious medical problem throughout the world. Traditional hypoglycemic agents do not ensure long-term control of glycemia and fail to affect the natural course of DM. An ideal hypoglycemic medicine must be efficacious, safe, and convenient to use for the prevention of progressive deterioration of β -cell function during prolonged therapy; also, it should have positive effect on the outcome of DM. The use of incretins in the recent decade is a new promising approach to the management of DM2. The group of incretins includes gastrointestinal hormones released in response to food intake to stimulate insulin secretion. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, a new class of hypoglycemic agents, have been in use in this country for over 3 years. Vildagliptin (Galvus) is a representative of DPP-4 inhibitors and GalvusMet is the sole combination of DPP-4 inhibitor with metformin registered in Russia. The advent of incretin mimetics necessitate revision of national and international guidelines for DM2 therapy. Results of international clinical studies show that Galvus and GalvusMet are efficacious and safe, they ensure adequate control of glycemia free from complications and side effects. An important advantage of these preparations is the possibility of their use by elderly patients with arterial hypertension and moderate renal dysfunction and by those at risk of cardiovascular disorders. The evidence-based Galvus information is highly convincing. The advantages of Galvus over traditional agents give reason to recommend it as a medicine of choice for the initiation of DM2 therapy. Approved combinations of Galvus with other hypoglycemic agents may be used at all stages of intensive therapy of DM2.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, incretins, DPP-4 inhibitors, Galvus, GalvusMet

Сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) является важнейшей медицинской проблемой в большинстве стран мира и характеризуется широкой распространенностью, неуклонными темпами роста заболеваемости на фоне достаточно низкой эффективности сахароснижающей терапии и профилактики поздних сосудистых осложнений [1, 2]. Сохранение высокой частоты неблагоприятных сосудистых исходов, а также показателей смертности и инвалидизации населения, страдающего СД2, определили значительную эволюцию взглядов на подходы к лечению этого социально значимого заболевания.

Наиболее важными трендами сахароснижающей терапии на современном этапе развития клинической диабетологии, которые в основном сформировались в течение последнего десятилетия, являются:

- > использование принципов доказательной медицины;
- > изменение образа жизни — важнейшее условие эффективного лечения;

- > лечение до цели, основанное на ранней фармакотерапии, ранней рациональной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов и ранней инсулинизации;
- > индивидуализация целей гликемического контроля;
- > стратификация сахароснижающей терапии от степени компенсации углеводного обмена.

Известно, что адекватный гликемический контроль достоверно снижает риск развития микрососудистых осложнений диабета, замедляет прогрессирующее ухудшение функции β -клеток и улучшает качество жизни пациентов [3, 4]. К началу нового столетия сформировалась устойчивая схема лечения СД2, основанная на ступенчатом усилении и интенсификации режимов сахароснижающей терапии (рис. 1), наиболее важным принципом которой являлась ранняя инсулиноterapia. Главной предпосылкой указанной стратегии является доказанная неспособность традиционных пероральных сахароснижающих препаратов влиять на естественное течение СД2, которое заключается в неуклонном снижении секреторной активности

панкреатических β -клеток с момента развития инициальных нарушений углеводного метаболизма [1]. Так, согласно данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), к моменту диагностики СД2 функция β -клеток в среднем снижена на 40-70%, а через 10-12 лет от дебюта заболевания большинство пациентов нуждается в постоянной инсулинотерапии [1, 3]. С другой стороны, согласно данным, полученным в исследовании UKPDS и ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), среднегодовые значения HbA_{1c} у пациентов СД2 всех групп, получавших как традиционную, так и интенсивную терапию глибенкламидом, метформином и росиглитазоном, поддерживались в пределах целевых значений лишь в течение первого года наблюдения, а при последующем наблюдении достоверно возрастали [4, 5]. Ограниченная во времени эффективность сахароснижающей терапии во многом обусловлена тем, что ни один из «традиционных» препаратов не воздействует более чем на один из основных механизмов патогенеза СД2: инсулинорезистентность, нарушение функции β -клеток поджелудочной железы и секреции глюкагона [1].

Кроме того, применение сахароснижающих препаратов для лечения СД2 ограничено большим числом противопоказаний и побочных эффектов. Так, к основным недостаткам, сужающим возможность практического применения метформина – наиболее часто применяемого сахароснижающего препарата, относятся: ограниченная эффективность при монотерапии и неспособность длительно сохранять сахароснижающий эффект, противопоказания к использованию у больных с сердечной, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, частые желудочно-кишечные расстройства и плохая совместимость с алкоголем.

В этой связи большую практическую значимость имеет определение критериев «идеального» сахароснижающего препарата, которые можно разделить на физиологические (влияние на основные механизмы патогенеза СД2, способность сохранять и восстанавливать функцию β -клеток, глюкозозависимость сахароснижающего эффекта) и клинические (высокая и долговременная сахароснижающая активность, положительное влияние на исходы заболевания, хорошая доказательная база, высокая безопасность, низкая частота побочных эффектов при отсутствии тяжелых нежелательных явлений, низкий риск гипогликемий, наличие плейотропных эффектов, удобство применения и доступность).

Потенциально препарат для старта сахароснижающей терапии должен соответствовать максимальному числу указанных выше свойств. Учитывая известные ограничения и недостатки метформина, становится очевидным, что его выбор в современных международных консенсусах и алгоритмах в качестве препарата первого ряда терапии СД2 является компромиссным, и по-прежнему актуальным остается поиск более физиологичных, безопасных и эффективных лекарственных средств.

В последние годы, благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям, получило развитие новое и перспективное направление в лечении СД2, основанное на использовании эффекта инкретинов. К инкретинам относятся гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). Доказательства существования инкретинов были получены еще в 60-х годах XX столетия, когда было обнаружено, что секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в 1,5-2 раза превышает таковую в ответ на внутривенную инфузию глюкозы. С этого времени разницу в приросте секреции инсулина после пероральной и внутривенной нагрузки глюкозой определяют термином «инкретиновый эффект» [6]. Позднее было установлено, что инкретиновый эффект у больных СД2 существенно снижен по сравнению со здоровыми людьми.

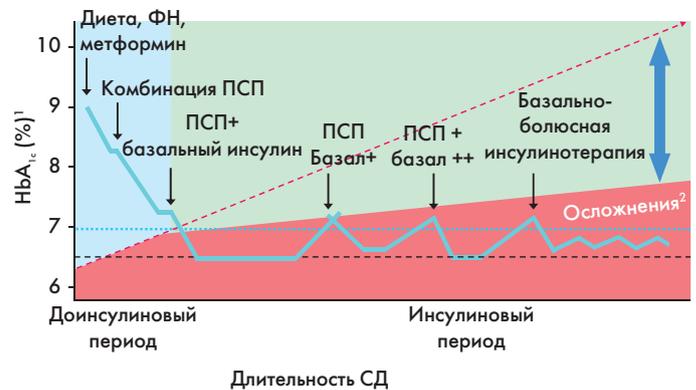


Рис. 1. Ранняя, интенсивная терапия СД2 – адекватный гликемический контроль и низкий риск осложнений

Инкретины инактивируются ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) в NH2-терминальной части и характеризуются коротким периодом полужизни (6 мин. для ГИП и 2 мин. – для ГПП-1). Среди инкретинов большую биологическую значимость имеет ГПП-1, который стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет избыточную продукцию глюкагона, а также способствует (на животных моделях) увеличению массы β -клеток [7, 8]. К внепанкреатическим эффектам ГПП-1 относятся замедление эвакуации пищи из желудка, повышение чувства насыщения, а также ряд положительных кардиоваскулярных эффектов [1, 9].

Принципиально важной особенностью влияния ГПП-1 на функцию панкреатических β - и α -клеток является его глюкозозависимый характер. Это означает, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина и, напротив, подавляет продукцию глюкагона лишь в условиях гипергликемии. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня, вышеуказанные эффекты ГПП-1 нивелируются, что является надежным физиологическим механизмом, предотвращающим развитие гипогликемических состояний [9].

Разработка инкретиновых препаратов для лечения СД2 в настоящее время завершилась созданием двух групп лекарственных средств с различным механизмом действия и клинико-фармакологическими свойствами. Так, агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) являются аналогами ГПП-1, более устойчивыми к действию ДПП-4, что обеспечивает их пролонгированное действие по сравнению с нативным ГПП-1, вводятся парентерально (являются белками) и создают сверхфизиологические (фармакологические) уровни ГПП-1 в организме.

Ингибиторы ДПП-4 или глиптины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксоглиптин) – вещества, которые блокируют активность фермента ДПП-4, что приводит к возрастанию концентрации и увеличению продолжительности действия ГПП-1 и ГИП, принимаются перорально и обеспечивают физиологический уровень инкретинов в крови, обладая значительно лучшей переносимостью по сравнению с аналогами ГПП-1.

В России ингибиторы ДПП-4 разрешены к клиническому применению с 2007 г. Вилдаглиптин (Галвус®, Новартис) является одним из представителей этого нового класса сахароснижающих препаратов, который также выпускается в виде комбинации с метформином (ГалвусМет). Следует отметить, что в настоящее время ГалвусМет является единственной зарегистрированной в РФ фиксированной комбинацией ингибитора ДПП-4 с метформином.

Появление в арсенале врача-эндокринолога новых эффективных и безопасных препаратов инкретинового действия определило необходимость смены парадигмы терапии СД2 и привело к изменению существующих национальных и международных алгоритмов лечения этого заболевания. Так, в 2008 г. агонисты ГПП-1 были впервые включены в рекомендации NICE (National

Пациенты на стабильной терапии метформином

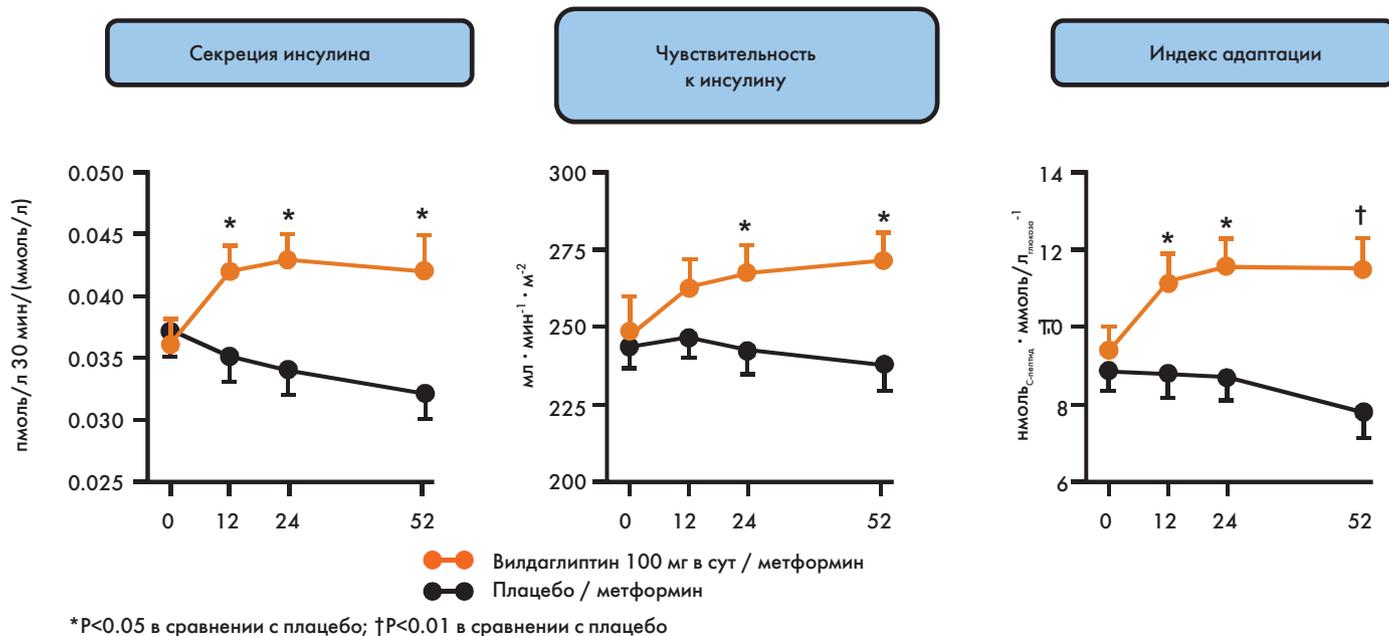


Рис. 2. Влияние вилдаглиптина на функцию β-клеток и инсулинорезистентность у больных СД2, получающих стабильную терапию метформином [20]

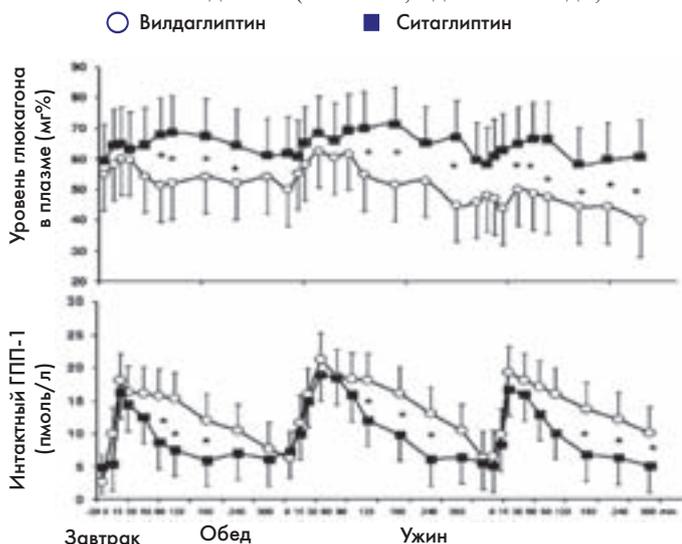
Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания) в качестве препарата второго ряда у больных с неадекватным гликемическим контролем на фоне приема метформина или препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) при наличии избыточного веса (ИМТ>35 кг/м²) [10], а также в международный консенсус EASD/ADA в качестве варианта терапии второго ряда у пациентов с СД2 в случаях, когда особенно нежелательны гипогликемические состояния [11]. В конце 2008 г. ограниченное применение эксенатида и ингибиторов ДПП-4 было рекомендовано у больных СД2 и ожирением Ассоциацией британских клинических диабетологов (Association of British Clinical Diabetologists – ABCD) [12], а в мае 2009 г. в рекомендациях NICE [13] ингибиторы ДПП-4 уже предлагалось использовать вторым препаратом вместо ПСМ у некоторых категорий пациентов, получающих метформин: у лиц со значительным риском гипогликемий и их последствий (пожилые, одинокие люди, а также

лица, занимающиеся потенциально опасной деятельностью) при непереносимости ПСМ; вторым препаратом у лиц, получающих ПСМ, при плохой переносимости метформина; третьим препаратом у пациентов на комбинированной терапии (метформин + ПСМ), если больной отказывается от инсулинотерапии.

Наконец, в ноябре 2009 г. на конгрессе IDF, проходившем в Монреале, Ассоциация американских клинических эндокринологов (ААСЕ) представила новый консенсус по терапии СД2, в котором ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами α-глюкозидаз фактически были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы в качестве монотерапии при инициации лечения пациентов с умеренной декомпенсацией диабета (уровень HbA_{1c} – 6,5–7,5%). Кроме того, ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1 было рекомендовано использовать в целях интенсификации терапии у пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7,5% как компонент комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [14].

Столь быстрое внедрение в рутинную клиническую практику ингибиторов ДПП-4 объясняется прежде всего формированием достаточной доказательной базы, подтверждающей высокую безопасность и хорошую сахароснижающую активность препаратов этой группы. Так, к маю 2010 г. было проведено более 70 рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения вилдаглиптина при СД2 [15], которые показали, что терапия препаратами Галвус и ГалвусМет является высокоэффективной и безопасной, обеспечивающей достижение целей гликемического контроля без осложнений и серьезных нежелательных явлений.

Так, совокупный анализ исследований с использованием монотерапии препаратом вилдаглиптина подтвердил, что назначение Галвуса в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение от 24 до 52 недель обеспечивает выраженную динамику снижения уровня HbA_{1c} во всех группах пациентов, различных по исходному состоянию углеводного обмена. Степень снижения этого показателя составила от 0,6% при исходном уровне HbA_{1c}≤8% до 1,9% при уровне HbA_{1c}>10%. Полученные данные позволили считать, что вилдаглиптин оказывает отчетливый сахароснижающий эффект независимо от исходного гликемического контроля [16].



* P<0.5
Рис. 3. Суточная динамика глюкоза (верхний) и интактного ГПП-1 (нижний график) у больных СД2 на фоне терапии вилдаглиптин + метформин в сравнении с комбинацией ситаглиптин + метформин [22]

В каких случаях предпочтительно назначение и ДПП-4 больным СД2?



Рис. 4. Данные анкетирования врачей-эндокринологов Санкт-Петербурга (2010)

Одним из основных преимуществ вилдаглиптина является доказанная возможность применения этого препарата у пациентов с СД2 различных групп: больных пожилого возраста, с сопутствующей артериальной гипертензией, с умеренным нарушением функции почек, а также высокого сердечно-сосудистого риска [16, 17].

Сравнительный анализ результатов монотерапии метформином и вилдаглиптином больных СД2 в течение 52 недель показал, что в обеих группах больных было достигнуто практически одинаковое снижение уровня HbA_{1c} , составившее $1,0 \pm 0,1\%$ для вилдаглиптина и $1,4 \pm 0,1\%$ — для метформина на фоне нейтрального влияния на массу тела. При этом в группе пациентов, получавших вилдаглиптин, в 3-4 раза реже наблюдались различные желудочно-кишечные расстройства [16].

В отдельных исследованиях III фазы было детально изучено влияние вилдаглиптина на функцию β -клеток и чувствительность к инсулину у больных СД2, получавших метформин [18]. Установлено, что секреция инсулина и чувствительность к инсулину через 52 недели терапии оказались достоверно выше в группе больных на фоне лечения вилдаглиптином в дозе 50 мг/сут по сравнению с пациентами, принимавшими метформин и плацебо (рис. 2). «Индекс адаптации», отражающий секрецию инсулина в отношении к чувствительности к инсулину, оказался достоверно выше в группе терапии вилдаглиптином (межгрупповая разница составила $3,2 \pm 1,0$, $p=0,04$). Снижение инсулинорезистентности на фоне терапии вилдаглиптином было установлено и в других исследованиях [19, 20, 21].

Представляют интерес данные прямого сравнительного исследования лечения больных СД2 комбинаций «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин» [22]. В ходе исследования осуществлялся непрерывный мониторинг гликемии в обеих группах терапии, а также оценивались уровни активного ГПП-1 и глюкогона. Результаты 24-недельной терапии показали, что сахароснижающий эффект оказался сравнимым между обеими группами обследованных, однако на фоне терапии вилдаглиптином средняя амплитуда или вариабельность суточных колебаний гликемии составила $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, что было существенно ниже данного показателя у лиц, получавших ситаглиптин, — $3,3 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,001$). Полученные результаты, вероятно, были обусловлены более выраженным посталиментарным подавлением секреции глюкогона на фоне более высоких уровней ГПП-1 в промежутках между приемами пищи в группе пациентов, получавших вилдаглиптин (рис. 3).

Учитывая, что терапия инкретинимиметиками является достаточно новой и еще не изучена в долгосрочной перспективе, большое значение имеют вопросы, связанные с ее безопас-

ностью. Безопасность лечения вилдаглиптином подтверждена многочисленными исследованиями и метаанализами. Так, было убедительно доказано, что терапия вилдаглиптином не связана с развитием панкреатитов [23] и не оказывает влияния на иммунную систему человека [24]. Опубликованный в материалах EASD (2009) метаанализ результатов лечения более 11 000 пациентов с СД2 доказал безопасность терапии вилдаглиптином в отношении риска развития патологии гепато-билиарной системы [25].

На 7 000 пациентах с СД2 была проанализирована связь длительной терапии вилдаглиптином с сердечно-сосудистым риском. Было показано, что терапия данным препаратом безопасна независимо от пола пациентов, предшествующего анамнеза кардиоваскулярных заболеваний, а также наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых событий [26].

Учитывая место, которое отводится ингибиторам ДПП-4 в современных алгоритмах лечения СД2, весьма актуальным остается вопрос выбора препарата второго ряда в случае неудачи терапии метформином или его плохой переносимости. Очевидными преимуществами ПСМ по сравнению с ингибитором ДПП-4 являются высокая сахароснижающая активность, хорошая доказательная база и наименьшая, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, стоимость лечения. Вместе с тем лечение ПСМ сопряжено с более высоким риском гипогликемий и личных лекарственных взаимодействий, увеличением массы тела, ограничением использования при почечной и печеночной недостаточности, а также целым рядом побочных эффектов [11, 13].

При сопоставимой, по сравнению с ингибитором ДПП-4, сахароснижающей активности и низком риске гипогликемий тиазолидиндионы способны положительно влиять на течение неалкогольной жировой болезни печени. Однако существенными недостатками препаратов этой группы является их способность увеличивать риск переломов (особенно у женщин), вызывать периферические отеки, гепатотоксический эффект и усиливать проявления сердечной недостаточности [11, 12].

Аналоги ГПП-1, по сравнению с ингибиторами ДПП-4, обладают большей сахароснижающей активностью без повышения риска развития гипогликемий, а также способствуют снижению массы тела. Вместе с тем необходимость многократных инъекций, частое развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и высокая стоимость лечения являются факторами, ограничивающими их широкое применение у больных СД2 [13]. Вышеуказанные данные обосновывают предпочтительный выбор ингибиторов ДПП-4 среди основных альтернативных препаратов второго ряда лечения СД2: ПСМ, тиазолидиндионы и аналогов ГПП-1.

Несмотря на небольшой срок применения ингибиторов ДПП-4 в отечественной клинической практике, осведомленность врачей-эндокринологов об этой группе препаратов растет. Так, результаты анкетирования 92 врачей-эндокринологов Санкт-Петербурга в 2010 г. свидетельствуют, что 59% врачей регулярно используют ингибиторы ДПП-4 для лечения больных СД2, хотя 14% еще не применяли их в своей клинической практике. При этом 27% опрошенных считают основным фактором, ограничивающим применения ингибиторов ДПП-4, недостаточный личный опыт.

Врачи осведомлены об основных преимуществах терапии ингибиторами ДПП-4, главными из которых считают потенциальную способность сохранять массу β -клеток (28%), низкий риск гипогликемий (27%), низкий риск побочных эффектов (18%), удобство применения (14%) и эффективность (13%). 27% врачей считают оптимальным использование ингибиторов ДПП-4 при впервые выявленном диабете, 57% — в качестве препарата второго ряда при неэффективности или непереносимости метформина и 16% предпочитают назначать препараты данной группы лишь при неэффективности комбинации метформина с другими пероральными препаратами (рис. 4).

Таким образом, применение ингибиторов ДПП-4 у больных СД2 является инновационной, эффективной и безопасной терапией этого распространенного заболевания, преимуществами которой обусловлены воздействием на основные патогенетические механизмы развития диабета, особенно при использовании их комбинации с метформином и физиологичностью сахароснижающего действия.

Современный препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус) и его фиксированная комбинация с метфор-

мином (ГалвусМет) в наибольшей степени соответствуют критериям «идеального» сахароснижающего препарата, главными из которых являются высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий и хорошая переносимость, подтвержденные многочисленными клиническими исследованиями, что позволяет рекомендовать использовать их в качестве препаратов выбора при дебюте заболевания, а также на всех этапах интенсификации терапии СД2.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М.: Дипак, 2010 – 92 с.
2. Del Prato S., Felton A., Munro N. et al. On behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management: Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 to glucose goal // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1345–1355.
3. 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.
4. 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.* – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 837–853.
5. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *NEJM.* – 2006. – Vol. 355(23). – P. 2427–2443.
6. Nauck M.A., Homberger E., Siegel E.G. et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – Vol. 63. – P. 492–498.
7. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F. et al. Exendin-4 stimulates both-cell replication and neogenesis, resulting in increased -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 2270–2276.
8. Stoffers D.A., Kieffer T.J., Hussain M.A. et al. Insulinotropic glucagon-like peptide-1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas // *Diabetes.* – 2000. Vol. 49. – P. 741–748.
9. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes. // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. – Vol. 10 (Suppl 3). – P. 14–21.
10. www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf
11. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care* 2008. – Vol. 31. – P. 1–11.
12. Edwards C.M.B., Winocour P.H. ABCD position statement on in-cresinimetics and DPP-4 inhibitors – 2009 // *Practical Diabetes Int.* – 2009. Vol. 26(5). – P. 191–194.
13. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>.
14. AAACE Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control // *Endocr. Pract.* – 2009. – Vol. 15(6). – P. 540–549.
15. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vildagliptin>.
16. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E. et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 955–961.
17. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 890–895.
18. Ahren B., Pacini G., Foley J., Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1936–1940.
19. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty-two week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – Vol. 11(2). – P. 157–166.
20. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S. et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. A 24-week, double-blind, randomized trial // *Diabetes Care.* – 2007. Vol. 30. – P. 217–223.
21. Azuma K., Radikova Z., Mancino J., et al. Measurements of islet function and glucose metabolism with the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 459–464.
22. Marfella R., Barbieri M. et al. Effects of vildagliptin twice daily versus sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // *J. Diab. Complicat.* – 2009, in press.
23. Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Dickinson S., Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis // *EASD. Poster presentation.* – 2009. – P.
24. Foley J., Hoffmann P., Ligueros-Saylan M. et al. Lack of vildagliptin effects on the immune system // *EASD. Poster presentation.* – 2009. – P. 773.
25. Kothny W., Schweizer A., Dickinson S., Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *EASD. Poster presentation.* – 2009. – P. 764.
26. Schweizer A., Dejager S., Shao Q. et al. Assessing cardio-vascular safety of vildagliptin // *EASD. Poster Presentation.* – 2009. – P. 763.

Халимов Юрий Шавкатович

д.м.н., нач. кафедры терапии усовершенствования врачей по клинической работе,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, С.-Петербург
E-mail: yushkha@gmail.com