

Лечение сахарного диабета 2 типа: устойчивость сахароснижающего действия препаратов

Моргунова Т.Б.*, Фадеев В.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва

Данная статья посвящена вопросу устойчивости сахароснижающего действия препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета 2 типа. Приведены результаты исследований, сравнивающих удержание гликемического контроля как на монотерапии рядом препаратов, так и в комбинации с метформином препаратов из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, производных сульфонилмочевины, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. В статье обсуждаются как результаты оригинальных исследований, так и данные мета-анализа работ.

Ключевые слова: Сахарный диабет, лечение, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, устойчивость сахароснижающего действия.

Treatment of type 2 diabetes: the stability of the effectiveness of hypoglycemic medications

Morgunova T.B.*, Fadeev V.V.

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul.Trubetskaya, 8/2, Moscow, Russia, 119992

This article is dedicated to the problem of glycaemic durability of drugs used in treatment of type 2 diabetes. The results of studies comparing durability of glycaemic control as monotherapy or in combination of metformin with different drugs: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sulfonylurea, inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2 are shown. The article discusses the results of original research and meta-analysis.

Keywords: Diabetes mellitus, treatment, DPP-4 inhibitors, glycaemic durability

*Автор для переписки/Correspondence author – tanmorgun@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET20163

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое заболевание, распространенность которого в мире неуклонно растет, особенно в развивающихся странах. Ожидаемое увеличение числа больных СД2, по прогнозам, составит 69% в период с 2010 по 2030 гг., что приведет к приросту абсолютного числа пациентов с 285 до 439 миллионов [1]. Примерно 60% пациентов с диагностированным СД2 на фоне сахароснижающей терапии не достигают целевых показателей гликемического контроля, что сопровождается повышением риска развития микро- и макрососудистых осложнений, а в дальнейшем – риска инвалидизации и смертности.

Понимание патофизиологии СД2 необходимо для эффективного лечения. В основе развития СД2 лежат два метаболических дефекта – дисфункция β -клеток и инсулинорезистентность. Факторами риска развития СД2 являются ожирение, малоподвижный образ жизни и отягощенный семейный анамнез. Пациенты с ожирением находятся в состоянии гиперинсулинемии, что позволяет преодолеть имеющуюся инсулинорезистентность. Со временем функция β -клеток ухудшается, что приводит к нарушениям углеводного обмена и, в дальнейшем, к развитию СД. У пациентов с СД2 отмечается нарушение секреции инсулина, что

может усугубляться апоптозом β -клеток. Развитие СД2 также сопровождается повышением уровня глюкагона, даже в условиях повышения гликемии. Кроме того, было установлено, что при СД2 нарушается «инкретиновый эффект», обусловленный действием глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП). Регуляторное действие инкретинов на уровень глюкозы осуществляется через связывание и активацию рецепторов, расположенных в различных тканях, в том числе α - и β -клетках островков поджелудочной железы. Натощак концентрации ГИП и ГПП-1 в плазме низкие, однако после приема пищи их секреция быстро возрастает. После высвобождения ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

Помимо расширения знаний о патофизиологии СД2, в клинической практике стали применяться новые классы сахароснижающих препаратов. С появлением новых препаратов были обновлены рекомендации по лечению пациентов с СД2, однако во всех основных рекомендациях в качестве препарата первой линии указан метформин [2–5]. Метформин характеризуется высокой эффективностью – при назначении его в монотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет до 1–2%. Важными

DOI: 10.14341/OMET2016332-36

преимуществами препарата служит то, что он не способствует прибавке веса и не сопряжен с риском развития гипогликемии. Терапия метформином, особенно в начале применения, может привести к появлению нежелательных явлений, часто транзиторных, со стороны желудочно-кишечного тракта, но в целом метформин отличается хорошим профилем безопасности.

Согласно Российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5% пациенту с СД2 начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)). При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов (производные сульфонилмочевины (ПСМ), глиниды, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и др.). Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} >0,5% за 6 мес наблюдения [6].

Одним из современных подходов к лечению СД является применение препаратов, воздействующих через систему инкретинов. Для воспроизведения действия ГПП-1 используются два пути: синтез препарата, воздействующего на рецепторы ГПП-1, – это препараты аГПП-1; и удлинение действия эндогенного ГПП-1 путем подавления активности фермента ДПП-4 (препараты иДПП-4).

Препараты из группы иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные инкретины не разрушаются; их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз, особенно после пищевой нагрузки. Таким образом, наблюдаются все основные эффекты, свойственные ГПП-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. В отличие от аГПП-1, иДПП-4 не приводят к замедлению опорожнения желудка и не оказывают влияния на массу тела. иДПП-4 назначаются как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. К данному классу препаратов относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин. Сахароснижающий эффект аГПП-1 составляет примерно 0,8–1,8%, иДПП-4 – 0,5–1,0% [6].

С появлением новых классов сахароснижающих препаратов (ССП) существенно изменились подходы к ведению как пациентов с впервые выявленным СД2, так и уже получающих терапию. В крупном ретроспективном исследовании, выполненном Sharma M. с соавт., была проанализирована динамика назначений ССП в Великобритании врачами первичного звена за период 2000–2013 гг. пациентам с СД2. Было показано, что назначение метформина выросло с 55,4% в 2000 г. до 83,6% в 2013 г., в то время как назначение ПСМ снизилось с 64,8% до 41,4% соответственно. Выписка тиазолидиндионов (ТЗД) достигла максимального уровня (16,0%) в 2007 г., глиптинов (15,4%) – в 2013 г. Интересен тот факт, что назначение инсулинотерапии оставалось на уровне 20–24% за указанный период [7].

Появление новых классов ССП, с одной стороны, дает возможность более гибкого индивидуального подхода к ведению пациента, а с другой – существенно осложняет выбор препарата. Вместе с тем, в современных рекомендациях по лечению СД2 достаточно четко описаны преимущества и недостатки препаратов, а также их комбинаций [2–5].

Выбор препарата в дополнение к монотерапии метформином

Хорошо известно, что большинству пациентов с СД2 в связи с прогрессированием заболевания со временем требуется назначение комбинированной терапии для удержания гликемического контроля. Вопрос о выборе второго препарата в случае неэффективности монотерапии метформином остается спорным. Согласно рекомендациям ADA/EASD, при не достижении целевого уровня HbA_{1c} через 3 месяца целесообразно рассмотреть добавление одного из следующих препаратов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ или иНГЛТ-2. Наиболее часто в данной ситуации назначаются ПСМ, хотя в последние годы, с появлением новых препаратов, нередко в комбинации с метформином назначаются иДПП-4, аГПП-4, иНГЛТ-2. Так, по данным Sharma M. с соавт., если в 2000 г. ПСМ добавляли к метформину в 75,9% случаев, то к 2013 г. значительно реже – в 61,7% [7]. ПСМ отличаются большим опытом применения, невысокой стоимостью, выраженным сахароснижающим действием. Однако терапия этими препаратами сопряжена с риском прибавки массы тела, гипогликемий.

Глитазоны достигли пика назначений в 2002 г. – 26,9%, и в дальнейшем выписка ТЗД уменьшилась до 1,9% к 2013 г. Ингибиторы ДПП-4 стали вторым классом препаратов после ПСМ, назначаемых в дополнение к метформину: в 2013 г. их назначили в 26,9% случаев, что можно объяснить низким риском гипогликемии при назначении этих препаратов и отсутствием прибавки веса [7]. Достаточно редко назначали за указанный период аГПП-1 – в качестве второго препарата в дополнение к метформину только в 1,1%, несмотря на выраженный сахароснижающий эффект этих препаратов, а также нередко существенное снижение веса на данной терапии. Видимо, редкое назначение данного класса связано с инъекционной формой и высокой стоимостью данных препаратов. Вместе с тем, например, в Дании за период 2000–2012 гг. число пациентов, кому были назначены аГПП-1 к метформину, достигло 7% [8].

При выборе ССП необходимо учитывать прежде всего эффективность препарата (по снижению уровня HbA_{1c}); его влияние на массу тела, потенциальный риск возникновения гипогликемий и нежелательных явлений, а также стоимость [2].

Удержание гликемического контроля

Одним из важных аспектов сахароснижающей терапии является поддержание достигнутого снижения гликемии, или **удержание гликемического контроля**. Прогрессирующее снижение функции β -клеток является ведущей причиной гипергликемии и во многом объясняет трудности в удержании достигнутых по-

казателей гликемического контроля при назначении сахароснижающей терапии. В одной из работ, посвященной изучению данного вопроса, Kahn S.E. с соавт. оценивали устойчивость сахароснижающего действия монотерапии розиглитазоном, метформином и глибенкламидом у пациентов с впервые выявленным СД2. В исследование было включено 4360 пациентов; исходно уровень гликемии натощак был от 7,0 до 10,0 ммоль/л. Доза препаратов в сутки составила: розиглитазона до 8 мг, метформина – до 2000 мг, глибенкламида – до 15 мг. Пациенты получали препараты в среднем на протяжении 4 лет. Первичной конечной точкой в исследовании служило развитие неэффективности монотерапии, что оценивали по повышению гликемии натощак выше 10 ммоль/л. За 5 лет наблюдения кумулятивная частота неэффективности монотерапии розиглитазоном составила 15%, метформином – 21%, в то время как монотерапии глибенкламидом – 34% [9].

В последние годы были опубликованы результаты целого ряда работ, в которых оценивается устойчивость сахароснижающего действия иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2. Во многих исследованиях в качестве препарата сравнения используются ПСМ. Поскольку все чаще именно эти препараты назначают в дополнение к монотерапии метформином при недостижении целевых значений гликемии на терапии последним, то далее мы приводим результаты работ по изучению комбинированной терапии.

Так, при сравнении эффективности и безопасности терапии иДПП-4 и ПСМ при добавлении к метформину, по результатам мета-анализа с включением 16 рандомизированных клинических исследований, было показано, что закономерно добавление ПСМ к метформину сопровождалось более выраженным снижением уровня HbA_{1c} к 12-й неделе терапии по сравнению с иДПП-4, однако к 52-й и 104-й неделям лечения значимых отличий между двумя вариантами терапии уже не было. Вместе с тем, число пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} <7,0% без гипогликемии, было выше к 52-й и 104-й неделям в группе иДПП-4 по сравнению с ПСМ (ОР (95% ДИ) 1,2 (1,05; 1,37); 1,53 (1,16; 2,02) соответственно). Ожидается, терапия ПСМ сопровождалась прибавкой веса, в то время как применение иДПП-4 – некоторым снижением массы тела [10]. Исследования, включенные в данный мета-анализ, отличались по группам пациентов, исходному уровню HbA_{1c}, длительности наблюдения, а также по дозам иДПП-4 и препаратам сравнения. В ряде работ оценивали динамику показателей углеводного обмена (уровень HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак) у пациентов, получавших иДПП-4 и ПСМ на протяжении 2-летнего периода [11–14].

В одном из исследований Seck T. с соавт. изучали эффективность терапии ситаглиптином в дозе 100 мг/день (n=588) в сравнении с глипизидом в дозе 5–20 мг/день (n=584) у пациентов с СД2, получавших метформин в дозе ≥1500 мг. Спустя 2 года лечения среднее снижение HbA_{1c} от исходного составило -0,54% (95% ДИ -0,64; -0,45) в группе ситаглиптина и -0,51% (-0,60; -0,42) – в группе глипизида. Подъем HbA_{1c} от 24-й к 104-й неделе (т.е. коэффициент устойчивости) был меньше

на фоне терапии ситаглиптином [0,16% в год (95% ДИ 0,10; 0,21)] по сравнению с глипизидом (0,26% в год (0,21; 0,31)). Таким образом, при добавлении ситаглиптина к терапии метформином был получен сходный по выраженности, но более устойчивый сахароснижающий эффект по сравнению с глипизидом [11].

Еще в одном исследовании, выполненном Göke B. с соавт., сравнивали эффективность терапии саксаглиптином в дозе 5 мг в день (n=428) и глипизидом в дозе от 5 до 20 мг в день (n=430). Все пациенты исходно также получали метформин в дозе ≥1500 мг. Снижение уровня HbA_{1c} от исходного составило -0,41±0,04% на терапии саксаглиптином и -0,35±0,04% – глипизидом (отличия между группами -0,05%, 95% ДИ -0,17; 0,06%). По данным *post hoc* анализа, доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7% при исходном ≥7%, к 104-й неделе составила 23,1% для терапии саксаглиптин + метформин и 22,7% для комбинации глипизид + метформин. Существенных отличий между группами по динамике показателей гликемического контроля не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о более медленном повышении уровня HbA_{1c} после 24-й недели на фоне терапии саксаглиптином по сравнению с глипизидом в комбинации с метформином [12].

В работе Gallwitz B. с соавт. оценивали показатели гликемического контроля и безопасности терапии линаглиптином по сравнению с другим ПСМ, глимепиридом, при добавлении к монотерапии метформином на протяжении 2-летнего периода. Было показано, что снижение HbA_{1c} от исходного 7,69% [стандартное отклонение (СО) 0,03] было сопоставимо в группах терапии линаглиптином (-0,16% [СО 0,03]) и глимепиридом (-0,36% [0,03]; отличия 0,20%, 95% ДИ 0,09–0,30) [13]. В работе Matthews D.R. с соавт. сравнивали эффективность терапии вилдаглиптином 50 мг 2 раза в день также с глимепиридом при добавлении к метформину. К 104-й неделе снижение уровня HbA_{1c} было сходным: -0,1% (0,0%) для вилдаглиптина и -0,1% (0,0%) для глимепирида. Таким образом, также было показано, что при добавлении к метформину при длительном применении по сахароснижающему влиянию вилдаглиптин не уступает глимепириду [14].

Среди большого количества работ особо выделяется исследование ENDURE, где препаратом исследования был новый препарат из класса иДПП-4, зарегистрированный в России, – алоглиптин (Випидия®). Алоглиптин – нековалентный ингибитор ДПП-4, он является мощным, высокоселективным препаратом; его селективность в отношении фермента ДПП-4 >10 000 раз выше, чем к ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9 [15, 16]. Эффективность алоглиптина изучалась в крупных рандомизированных исследованиях с участием достаточно большого количества пациентов. В проведенных исследованиях было показано, что клинически значимое улучшение HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД2 отмечается на фоне применения алоглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами: метформином, пиоглитазоном, ПСМ и инсулином. Эффективность и устойчивость саха-

DOI: 10.14341/OMET2016332-36

роснижающего действия алоглиптина изучали в 2-летнем исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus). В проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность терапии алоглиптином и глипизидом в комбинации с метформином у пациентов с СД2. Пациенты в этом исследовании были рандомизированы в группу терапии алоглиптином 12,5 мг один раз в день + метформин (n=880), 25 мг один раз в день + метформин (n=885) и глипизид 5 мг, титруемый максимально до дозы 20 мг + метформин (n=874). Продолжительность лечения составила 104 недели. Снижение уровня HbA_{1c} к 104-й неделе составило -0,68%, -0,72% и -0,59% в группе алоглиптина 12,5, 25 мг и глипизиде соответственно. Следует особо подчеркнуть, что в группе терапии алоглиптином в дозе 25 мг к 104-й неделе лечения значимо большее число пациентов (48,5%) достигли уровня HbA_{1c} ≤7% по сравнению с группой пациентов, принимавших глипизид (p=0,004). Кроме того, терапия алоглиптином в дозе 12,5 и 25 мг сопровождалась значимо более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак на 104-й неделе по сравнению с терапией глипизидом (-0,9 мг/дл, -3,2 мг/дл, 5,4 мг/дл соответственно; p<0,01). По результатам проведенного исследования был сделан вывод об эффективном снижении уровня гликемии и HbA_{1c} при добавлении алоглиптина к монотерапии метформином и, что наиболее важно, о значимом превосходстве алоглиптина 25 мг над глипизидом по удержанию гликемического контроля к 104-й неделе терапии (p=0,010) [17].

Существует мнение, что ингибиторы ДПП-4 обладают некоторым протективным влиянием на β-клетки, что позволяет рассматривать данный класс препаратов с позиции преимуществ в плане устойчивости сахароснижающего действия [18].

В целом, по результатам проведенного мета-анализа, как ПСМ, так и иДПП-4 при добавлении к терапии метформином приводят к значимому снижению HbA_{1c}. На терапии ПСМ по сравнению с иДПП-4 отмечено более выраженное снижение HbA_{1c} от исходного к 12-й неделе, однако уже к 52-й и 104-й неделям отличий нет. Кроме того, на фоне лечения иДПП-4 отмечалось снижение веса, в то время как ПСМ приводили к прибавке веса. И, наконец, частота гипогликемии была значительно выше на терапии ПСМ по иДПП-4. Таким образом, хорошая переносимость, отсутствие прибавки веса и низкий риск гипогликемий при применении иДПП-4 обуславливают их значительное терапевтическое преимущество.

В работах по оценке эффективности аГПП-1 эксенатид и лираглутид по сравнению с глимепиридом при добавлении к метформину было показано, что оба препарата при длительном, 2-летнем, наблюдении превосходят ПСМ в отношении устойчивости сахароснижающего действия [19, 20]. Кроме того, как известно, аГПП-1 способствует снижению веса.

Среди новых ССП все больший интерес вызывают препараты из группы иНГЛТ-2. Механизм их дей-

ствия основан на снижении реабсорбции глюкозы в почках. У здоровых людей фильтруется в почках примерно 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца, в S1-сегменте, и основным переносчиком глюкозы в данном сегменте служит белок НГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, увеличению ее экскреции с мочой и, как следствие, снижению уровня глюкозы крови. Сахароснижающий эффект иНГЛТ-2 составляет примерно 0,8–0,9% [6].

В одной из работ Leiter L.A. с соавт. оценивали эффективность и безопасность терапии канаглифлозином по сравнению с глимепиридом в течение 104 недель у пациентов с СД2 на терапии метформином. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании пациенты (n=1450) получали канаглифлозин в дозе 100 или 300 мг или глимепирид (с титрацией дозы до 6–8 мг). К 104-й неделе снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным составило -0,65%, -0,74% и -0,55% в группе терапии канаглифлозином 100 и 300 мг и глимепиридом соответственно. Проведенный анализ устойчивости сахароснижающего эффекта выявил устойчивое удержание сниженного HbA_{1c} на обеих дозировках канаглифлозина по сравнению с глимепиридом. [21]. Устойчивость сахароснижающего эффекта по сравнению с глимепиридом также была продемонстрирована и на фоне терапии эмпаглифлозином – к 104-й неделе скорректированное среднее отличие HbA_{1c} по сравнению с исходными значениями составило -0,11% (95% ДИ -0,19; -0,02; p=0,0153) для эмпаглифлозина по сравнению с глимепиридом [22]. Сходные результаты были получены и для дапаглифлозина. Пациенты на протяжении 104 недель получали дапаглифлозин (n=406) или глипизид (n=408) с титрацией дозы до 10 и 20 мг в день в дополнение к метформину (≥1500 мг/день). После более выраженного первоначального, за 0–18 недель, снижения уровня HbA_{1c} на терапии глипизидом, коэффициент неэффективности за период 18–104 недели был ниже в группе терапии дапаглифлозином (0,13% в год) по сравнению с глипизидом (0,59% в год), что привело к значимым отличиям между препаратами: -0,46% в год для коэффициента неэффективности (95% ДИ -0,60; -0,33, p=0,0001) [23]. Следовательно, проведенные исследования также свидетельствуют о выраженном улучшении гликемического контроля при добавлении иНГЛТ-2 к метформину и удержании достигнутых результатов.

Однако следует отметить, что 2-летний период наблюдения – относительно короткий для оценки устойчивости действия ССП [9]. В США в 2013 г. было начато крупное проспективное исследование GRADE (The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes), цель которого – сравнить ССП препаратов (ПСМ, ингибиторов ДПП-4, аГПП-1 и инсулина) при добавлении к монотерапии метформином. В исследование планируется включение 5000 пациентов с длительностью диабета <5 лет и возрастом на момент постановки диагноза ≥30 лет, с исходным уровнем HbA_{1c} 6,8–8,5%

на терапии метформином в дозе 1000–2000 мг в день. Ориентировочный период наблюдения должен составить в среднем 4,8 лет. Как ожидается, полученные

результаты позволят сформулировать более точно алгоритмы по выбору препаратов для лечения пациентов с СД2 [24].

Литература

- Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E, et al. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1-28. doi: 10.1155/2015/806979.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm –2016 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113. doi: 10.4158/ep151126.cs.
- American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2014;38(Supplement_1):S41-S48. doi: 10.2337/dc15-S010.
- International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
- Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010210. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010210.
- Thomsen RW, Baggesen LM, Søgaard M, et al. Early glycaemic control in metformin users receiving their first add-on therapy: a population-based study of 4,734 people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(10):2247-2253. doi: 10.1007/s00125-015-3698-1.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-2443. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(2):378-388. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.025.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-576. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02353.x.
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):307-316. doi: 10.1111/ijcp.12119.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;380(9840):475-483. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60691-6.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-789. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x.
- Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of Alogliptin: A Potent, Selective, Bioavailable, and Efficacious Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV. *J Med Chem*. 2007;50(10):2297-2300. doi: 10.1021/jm0701041.
- Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther*. 2008;30(3):513-527. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.005.
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239-1246. doi: 10.1111/dom.12377.
- Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(6):e005442-e005442. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005442.
- Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):348-356. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01356.x.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9833):2270-2278. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60479-6.
- Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, et al. Canagliflozin Provides Durable Glycemic Improvements and Body Weight Reduction Over 104 Weeks Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):355-364. doi: 10.2337/dc13-2762.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(9):691-700. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70120-2.
- Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1111-1120. doi: 10.1111/dom.12327.
- Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and Design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36(8):2254-2261. doi: 10.2337/dc13-0356.

Информация об авторах [Authors Info]

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tat'yana B. Morgunova, MD, Ph.D.]. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [Address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992 Russian Federation] eLibrary SPIN: 3705-8599 Email: tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., проф. [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, prof.] eLibrary SPIN: 6825-8417

Цитировать:

Моргунова Т.Б.*, Фадеев В.В. Лечение сахарного диабета 2 типа: устойчивость сахароснижающего действия препаратов // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С.32-36. doi: 10.14341/OMET2016332-36

To cite this article:

Morgunova TB, Fadeev VV. Treatment of type 2 diabetes: the stability of the effectiveness of hypoglycemic medications. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):32-36. doi: 10.14341/OMET2016332-36