

А.М. МКРТУМЯН¹, д.м.н., профессор, С.В. ПОДАЧИНА¹, к.м.н., М.А. СВИРИДОВА², М.Я. КАНАУЗОВ²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Поликлиника Минэкономразвития России

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ДПП-4 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Заболеваемость сахарным диабетом во всем мире ежегодно увеличивается, несмотря на все усилия, предпринимаемые мировой медициной. Основной причиной инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 2-го типа по-прежнему остаются сердечно-сосудистые осложнения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающие препараты, ситаглиптин

В лечении СД 2-го типа применяется большое количество сахароснижающих препаратов, однако поддерживать гликемию в пределах целевых значений удается не более чем у 25% больных с СД 2-го типа. По мере прогрессирования приходится интенсифицировать лечение, переходя от монотерапии к комбинированной. Лечение продолжается длительное время и сопровождается в той или иной мере развитием побочных эффектов. Самыми значимыми из них являются гипогликемические состояния, увеличение массы тела, нефро-, гепато- и кардиотоксичные воздействия, которые могут ограничивать применение определенных групп препаратов. Кроме того, как показали многоцентровые исследования UKPDS и ADOPT, практически все сахароснижающие препараты не останавливают прогрессирующее истощение функции и массы В-клеток поджелудочной железы, и через 7–10 лет возникает необходимость в инсулинотерапии [1, 2].

Эти обстоятельства стимулировали исследователей к поиску новых возможностей лечения СД 2-го типа. В настоящее время большое внимание ученых и практиков приковано к инкретинам – гормонам желудочно-кишечного тракта, в основе действия которых лежит принципиально новый механизм регуляции гомеостаза глюкозы.

С точки зрения сахароснижающего эффекта наиболее эффективным инкретином является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки в ответ на прием пищи [19].

ГПП-1 вызывает глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона, активацию центра насыщения и снижения количества потребляемой пищи, замедление эвакуации пищи из желудка [4]. Однако молекулы инкретина подвергаются быстрому, в течение 2 минут, протеолитическому расщеплению под действием фермента ДПП-4, что не позволяет использовать нативный гормон для лечения СД 2-го типа [5]. ДПП-4 отщепляет N-терминальный дипептид от ГПП-1, превращая его в неактивную форму. Вследствие отщепления двух N-терминальных аминокислотных остатков формируется метаболит ГПП-1, лишенный естественных биологических эффектов [5]. Для преодоления этого эффекта были синтезированы препараты, блокирующие активность фермента ДПП-4, – ингибиторы ДПП-4.

Первым в мире одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4 явился ситаглиптин (Янувия) [6]. Ситаглиптин ингибирует активность ДПП-4 в течение 24 часов, а начало его действия наступает уже через 30 минут после приема препарата. При этом уровень эндогенного ГПП-1 возрастает в 2–3 раза. В России препарат был зарегистрирован в 2007 г. в дозировке 25, 50,

100 мг. Разрешен к применению у больных СД 2-го типа в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими нагрузками, а также в комбинации с метформином, ПСМ, глитазонами, в сочетании с комбинацией ПСМ и метформином, в сочетании с комбинацией ПСМ и глитазонами, а также в комбинации с инсулином.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СВОЙСТВА СИТАГЛИПТИНА

Эффективность ситаглиптина при его использовании в качестве монотерапии определена в целом ряде работ. В 12-недельном исследовании, в котором приняли участие пациенты с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c – 7,8%), отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (по отношению к плацебо на 0,77%) [7]. Таким образом, у пациентов с СД 2-го типа с неудовлетворительной компенсацией монотерапия Янувией приводила практически к целевым уровням HbA1c.

Помимо этого, в ряде крупных международных исследований была детально изучена эффективность ситаглиптина в комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

Известно, что СД 2-го типа характеризуется нарушением регуляции гомеостаза глюкозы в системе «печень – периферические ткани – β-клетки

поджелудочной железы». Основываясь на том, что комбинированная терапия метформином и ситаглиптином способна оказывать положительное влияние на все патофизиологические дефекты развития заболевания, на протяжении 2 лет проводилось исследование по изучению эффективности комбинации метформина и ситаглиптина в качестве терапии первой линии [8].

В данном исследовании пациенты получали комбинацию 100 мг ситаглиптина и 2 000 мг метформина в сутки. Адекватность контроля гликемии оценивалась по изменению уровня HbA1c относительно исходного через 1 и 2 года терапии. В результате через 1 год терапии среднее снижение уровня HbA1c относительно исходного составило 1,8%. При продолжении исследования (n = 105; исходный уровень HbA1c в данной группе пациентов – 8,6%) среднее снижение уровня HbA1c к концу 2 года терапии составило 1,7% (рис. 1). Среди пациентов, получавших 100 мг ситаглиптина и 1 000 мг метформина в сутки, среднее снижение уровня HbA1c составило 1,4% (n = 147).

В то же время необходимо уточнить, что у пациентов, получавших ситаглиптин в монотерапии в дозе 100 мг 1 раз в сутки, среднее снижение уровня HbA1c относительно исходных значений составило 0,8% к концу 1-го года (n = 106) и 1,2% к концу 2-го года терапии (n = 50). В подгруппе пациентов, имевших исходно высокие значения

Рисунок 1. Динамика уровня гликированного гемоглобина при различных вариантах стартовой монотерапии и комбинированной терапии «ситаглиптин + метформин»

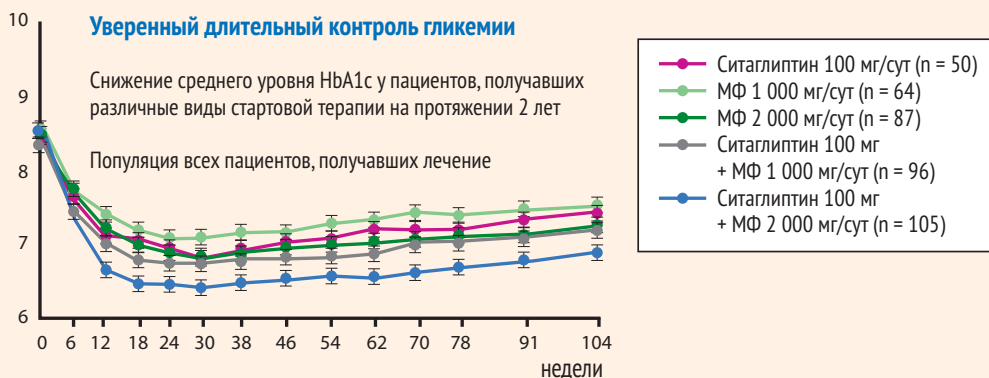
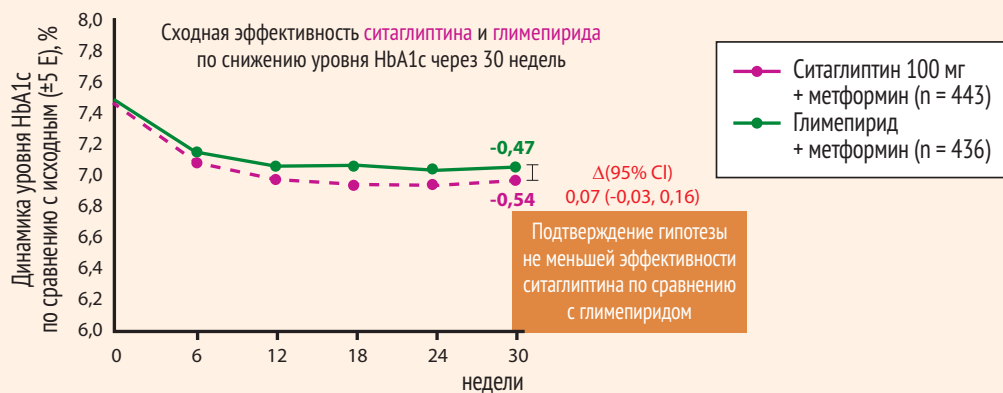


Рисунок 2. Эффективность ситаглиптина и глимепирида в комбинации с метформином через 30 недель лечения



HbA1c, комбинация 100 мг ситаглиптина и 2 000 мг метформина в сутки продемонстрировала более выраженное снижение средних значений HbA1c относительно исходного уровня, что подтверждает глюкозозависимое действие ситаглиптина. Снижение уровня HbA1c к концу 1-го года терапии составило при исходных значениях HbA1c 10% и более – 3,1%, при HbA1c 9–10% – 2,2%, при HbA1c 8–9% – 1,7% и HbA1c менее 8% – 1,0%. Через 2 года терапии аналогичный показатель у больных, имевших исходный уровень HbA1c 10% и более, составил 3,3%, HbA1c 9–10% – 2,5%, HbA1c 8–9% – 1,6% и HbA1c менее 8% – 0,9% [2].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 516 пациентам, получавшим монотерапию метформином и имевшим неудовлетворительный контроль гликемии (средний HbA1c – 7,5%), в течение 30 недель в дополнение к метформину был назначен ситаглиптин 100 мг/день; другим 519 пациентам – глимепирид. При сходном снижении уровня гликемии (динамике HbA1c и доли пациентов, достигших в конце исследования HbA1c $\leq 7\%$) (рис. 2) выявлена меньшая частота развития гипогликемических состояний в группе инкретина, а также снижение массы тела на фоне приема комбинации «ситаглиптин + метформин», в то время как на фоне приема глимепирида в комбинации с метформином зафиксирована прибавка массы тела (рис. 3) [19].

В другом исследовании с аналогичным дизайном при назначении ситаглиптина (100 мг/сут, 248 пациентов) и глипизида (5–20 мг/сут, 256 пациентов) было подтверждено долгосрочное (2 года) и сопоставимое улучшение гликемического контроля в обеих группах. Показано улучшение функциональной активности β -клеток при приеме ситаглиптина и ее снижение у принимавших препарат сульфонилмочевины. Группа пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$, составила 63 и 59% на фоне приема ситаглиптина и глипизида соответственно. Необходимо отметить, что развитие гипогликемических состояний у пациентов, получавших ситаглиптин, отмечалось более редко (5% в сравнении с 34%). Также выявлено и снижение массы тела при приеме глиптина (-1,6 кг), в то время как при приеме секретагога она увеличилась (+0,7 кг) [20].

Особо следует остановиться на российском многоцентровом наблюдательном исследовании «Диа-да», которое проводилось в 10 крупнейших городах страны. В исследовании принимали участие 198 врачей и 967 пациентов с СД 2-го типа. Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения комбинации «ситаглиптин + метформин» у пациентов с СД 2-го типа. В наблюдательную программу включались пациенты с СД 2-го типа старше 18 лет, не получавшие терапию сахароснижающими препаратами или получавшие монотерапию метформином, с

уровнем гликемии натощак $>6,1$ ммоль. Пациентам, не получавшим терапию сахароснижающими препаратами, назначалась комбинация «ситаглиптин + метформин». Больным, получающим монотерапию метформином, назначался ситаглиптин.

Анализ результатов исследования свидетельствует о высокой эффективности комбинации ситаглиптина и метформина у лиц с выраженной декомпенсацией СД (снижение HbA1c на 4,1% при исходном показателе $\geq 10,0\%$) (рис. 4). Помимо

этого, у пациентов наблюдалось снижение веса на 3,6 кг за 6 месяцев лечения (статистически значимое различие, 95%-ная доверительная вероятность). Очень важно отметить, что через 6 месяцев комбинированной терапии «ситаглиптин + метформин» 76% пациентов достигли целевого показателя HbA1c $\leq 7\%$.

Учитывая данные проведенных исследований, необходимо отметить, что терапия ситаглиптином у подавляющего большинства пациентов хорошо

Рисунок 3. Влияние комбинированной терапии «ситаглиптин + метформин» и «глимепирид + метформин» на риск развития гипогликемии и массу тела

СИТАГЛИПТИН АССОЦИИРУЕТСЯ С МЕНЬШИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ И СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ГЛИМЕПИРИДОМ

Гипогликемии через 30 недель
Различия между группами = 15%
(-19,3, -10,9) ($p < 0,001$) (95% CI)

Снижение массы тела через 30 недель
Различия между группами = 2 кг
($p < 0,001$)

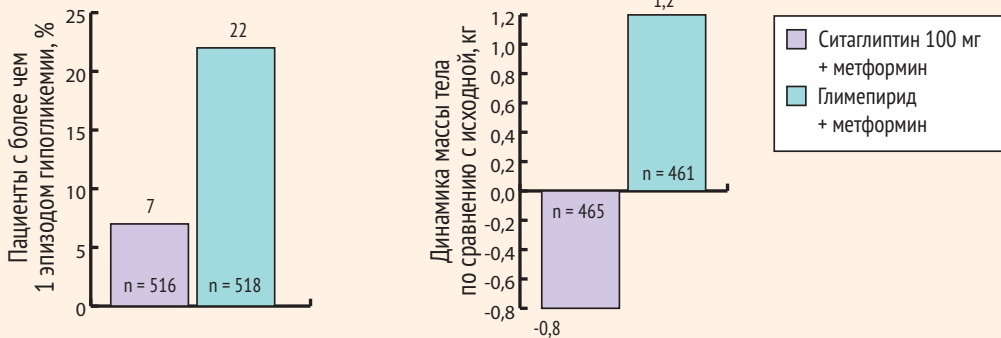
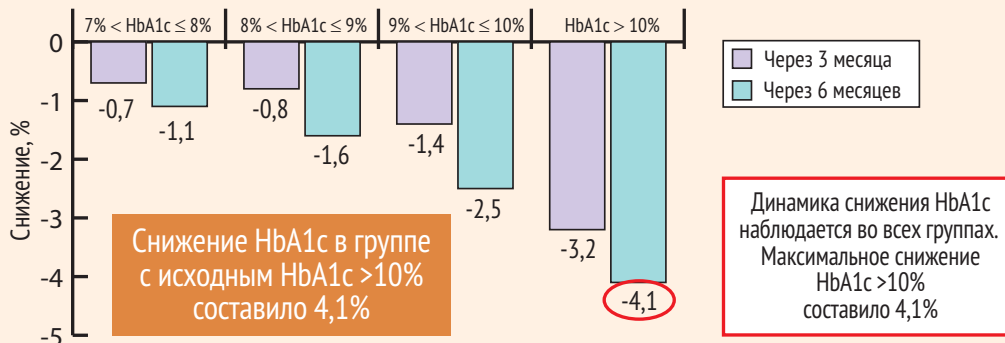


Рисунок 4. Изменение уровня HbA1c при приеме комбинации «ситаглиптин + метформин»



переносится. В целом частота развития эпизодов гипогликемии была сопоставимой либо существенно более низкой, нежели в контрольных группах. Среди наиболее часто встречающихся побочных эффектов отмечались заложенность носа, сухость во рту, головные боли, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы (по сравнению с плацебо разница в среднем составляла от 0,1 до 1,5%). Следует также отметить, что к преимуществам сахароснижающей терапии ситаглиптином относится низкий риск гипогликемии, нейтральное влияние на массу тела (по результатам клинических исследований чаще всего наблюдается снижение веса) и возможность использования препарата в пероральной форме – в отличие от инсулинов и аналогов ГПП-1 [9].

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СИТАГЛИПТИНА

Серьезным осложнением при СД является диабетическая нефропатия, которая со временем может приводить к почечной недостаточности. Крупные исследования подтвердили возможность предотвращения развития этих осложнений у больных СД 2-го типа (UKPDS, ADVANCE) при компенсации углеводного обмена. Однако компенсация углеводного обмена становится проблемой в силу нескольких причин:

- вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов возрастает риск гипогликемии;
- при патологии почек достоверность показателей HbA1c ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств. Кроме того, выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, приводя к гипоксии, способствует уменьшению полужизни эритроцитов, развитию анемии.

В ситуации лечения больного с СД и ХБП всегда сложен выбор оптимальной схемы. В настоящее время внимание привлечено к препаратам инкретинового ряда, т. к. по сравнению с другими сахароснижающими средствами они, в частности инги-

биторы ДПП-4, демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов.

Ситаглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4, который преимущественно выводится в неизменном виде с мочой, что требует коррекции дозы лишь при выраженной почечной дисфункции.

Наиболее длительное исследование ситаглиптина при почечной патологии (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 54-недельное) включало пациентов с ХБП [11]. Все участники были разделены на 2 группы: 1-я группа – 65 пациентов – получала ситаглиптин в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от СКФ; 2-я группа – 26 пациентов – первые 12 недель – плацебо, затем 42 недели – глипизид с титрацией до максимально эффективной дозы при необходимости (от 5 до 20 мг). Уровень HbA1c через 12 недель снизился на 0,6 и 0,2% соответственно, а к концу исследования на 0,75 и 0,8% соответственно. Нежелательные явления были сопоставимы в обеих группах, однако гипогликемии реже фиксировались в 1-й группе по сравнению со 2-й. Также в 1-й группе отмечалось меньше новых случаев анемий. Нужно отметить стабильный уровень креатинина плазмы на 54-й неделе лечения у принимавших ситаглиптин.

**■ Ситаглиптин –
высокоселективный ингибитор
ДПП-4, который преимущественно
выводится в неизменном виде
с мочой, что требует коррекции дозы
лишь при выраженной
почечной дисфункции**

Заслуживают внимания публикации по результатам экспериментальных исследований малых доз ситаглиптина (10 мг/кг) у крыс с моделью ДН при СД 2-го типа (линия ZDF fa/fa с мутацией гена рецептора лептина) [12], которые позволяют обсуждать не только возможности контроля при ХБП, но и механизмы инкретин-модулируемой нефропротекции. Прием ситаглиптина в течение 6 недель, наряду с коррекцией гипергликемии, дислипидемии, продук-

1 раз в день

Янuvia®

(ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® – значительная эффективность, которая нужна вашим пациентам с СД 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- эффективность, сравнимая с препаратами сульфонилмочевины
- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии в сравнении с препаратами сульфонилмочевины
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день



Самый назначаемый ингибитор ДПП-4 в мире¹

Одобен к применению в 107 странах мира¹

Более 260 клинических исследований³

Доказанная эффективность в исследованиях на протяжении 2-х лет²

Янумет®

(ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов, плохо контролируемых на фоне лечения метформином

ЯНУМЕТ® – мощная эффективность со старта

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до 3,6% у большего количества пациентов при стартовой терапии¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Ссылки:

1. Data on file, MSD. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янuvia (ситаглиптин), MSD. 3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, gliclazide, 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. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD. 5. clinicaltrials.gov (от 2 августа 2012). 6. Одобрен к применению в России с октября 2007 года gfs.com/medinfo/ru/grfs.asp (от 2 августа 2012). 7. Williams-Henman D, Engel SS, Hoad E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:1-21.

Избранная информация по безопасности.

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. 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, также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемий 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%.

ЯНУМЕТ (ситаглиптин/метформин гидрохлорид)

Противопоказания. Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата ЯНУМЕТ. Сахарный диабет 1 типа. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки $> 1,5$ и $> 1,4$ мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллеса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, связанные с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипотонии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе). Применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контраста. Соблюдение гипохолестеринной диеты (менее 1000 ккал/сут). Детский возраст до 18 лет. Побочное действие. В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптин и метформином в целом хорошо переносилось больными сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптин и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. Комбинированное лечение ситаглиптин и метформином. Стартовая терапия. Список побочных реакций, встречающихся в группе стартовой терапии комбинацией из 50 мг ситаглиптина и 500 или 1000 мг метформина (в режиме 2 раза в день) с частотой $\geq 1\%$ (и большей, чем в группе лечения плацебо), включал: диарею – 3,5%, тошноту – 1,6%, диспепсию – 1,3%, метеоризм – 1,3%, рвоту – 1,1%, головную боль – 1,3% и гипогликемию – 1,1%.

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Мерк & Co., Inc., NJ, USA. Авторские права © 2011, Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены. Перед назначением любого из препаратов, упомянутых в этом материале, пожалуйста, прочтите полную инструкцию к медицинскому применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты комбинированным способом, отличными от описанных в инструкции по применению. Адрес: 000-МСД Фармацевтикакс, Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00. Факс: +7 (495) 916 70 94



ции инсулина, привел к редукции характерных структурных почечных изменений – гломерулосклероза, тубулоинтерстициальных и васкулярных повреждений по сравнению с группой плацебо. Улучшение метаболических показателей сопровождалось снижением маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, ИЛ-1) и оксидативного стресса, что могло сыграть протективную роль в развитии и прогрессировании почечных повреждений.

В настоящее время ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² – снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов на гемодиализе, – снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут).

■ **ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СИТАГЛИПТИНА**

Роль ДПП-4 в регуляции иммунного ответа включает индукцию трансформирующего фактора роста В1, который экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, подавление продукции воспалительных цитокинов [13], влияние на клеточный рост, дифференцировку и апоптоз клеток [14]. Эти обстоятельства лежат в основе настороженного отношения к препарату из-за опасения возможного повышения риска инфекций. По результатам исследования на базе данных ВОЗ за 1999–2009 гг. отмечалось некоторое повышение частоты случаев легких инфекций верхних дыхательных путей при использовании ингибиторов ДПП-4 по сравнению с бигуанидами. Повышения риска серьезных инфекций зарегистрировано не было, однако имеется необходимость дальнейших исследований препаратов ингибиторов ДПП-4.

■ **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИТАГЛИПТИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ СД**

Даже при длительном течении диабета назначение ингибиторов ДПП-4 является патогенетически оправданным, т. к., по данным экспериментальных работ, хроническая гипергликемия повышает актив-

ность ДПП-4 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека и других микрососудистых эндотелиальных клетках, что снижает уровень активного ГПП-1 и поддерживает постпрандиальную гипергликемию.

■ **КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СИТАГЛИПТИНА**

Заслуживает внимания применение ситаглиптина у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей кардиальной патологией. По данным исследований, рецепторы к ГПП-1 обнаруживаются в островковых клетках, почках, легких, желудочно-кишечном тракте, сердце, эндотелии сосудов [14]. В эксперименте по моделированию сердечной недостаточности ситаглиптин способствовал сохранению уровня клубочковой фильтрации, модулировал ударный объем и частоту сердечных сокращений, потенцировал позитивное инотропное действие мозгового натрийуретического пептида без повышения энергетических потребностей миокарда [16]. По результатам другого исследования назначение ситаглиптина в дозе 100 мг/сут пациентам с ИБС и сохраненной функцией левого желудочка улучшало миокардиальный ответ на стресс, глобальную и региональную сократимость левого желудочка по сравнению с плацебо [17].

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, применение ситаглиптина возможно не только на ранних стадиях СД 2-го типа, но и при длительном течении заболевания, в т. ч. патогенетически оправданно его назначение одновременно с инсулинотерапией.

С учетом хорошей переносимости препарата, потенциального иммуномоделирующего действия, кардиопротективного, нефропротективного эффектов ситаглиптин может быть использован у широкой группы пациентов на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронической болезни почек и т. д.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.