

Как избежать опасности гипогликемии — одного из важнейших осложнений терапии сахарного диабета 2-го типа? Роль ингибиторов ДПП-4

М.Г. ПАВЛОВА¹, А.В. ЗИЛОВ

How can we avoid the danger of hypoglycemia, one of the most serious complications of therapy of type 2 diabetes mellitus? The role of DPP-4 inhibitors

M.G. PAVLOVA, A.V. ZILOV

Кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Приближение к оптимальной компенсации сахарного диабета практически всегда сопровождается увеличением числа гипогликемических состояний. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), особенно старшей возрастной группы, развитие гипогликемии увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, нарушений сердечного ритма, деменции, депрессивных расстройств. Целесообразность достижения близких к физиологическим показателей гликемического контроля у всех пациентов с СД и по сей день остается спорной. Результаты крупномасштабных исследований последних лет делают необходимым пересмотр существующих алгоритмов лечения пациентов с СД2. Следует выбирать не только высокоэффективные препараты для нормализации глюкозы, но и учитывать их «профиль безопасности», особенно риски гипогликемий. Группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) опубликовала проект «Консенсуса по инициации и интенсификации терапии сахарного диабета 2-го типа», основным положением которого является индивидуальный подход к пациенту и определение индивидуальных целевых значений контроля гликемии. Особое внимание необходимо уделять пациентам групп высокого риска: с выраженной макрососудистой патологией, отсутствием распознавания гипогликемии, серьезными сопутствующими заболеваниями. В связи с этим в качестве препаратов первого ряда рекомендуются метформин, ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1. Отечественный и международный опыт использования Вилдаглиптина свидетельствует о его эффективности и безопасности и позволяет рекомендовать данный ингибитор ДПП-4 для более активного назначения пациентам с СД2.

Ключевые слова: СД2, гипогликемия, консенсус, ингибиторы ДПП-4, Вилдаглиптин.

Optimal or near-optimal compensation of diabetes mellitus is almost inevitably fraught with the risk of hypoglycemia. In patients with type 2 diabetes (DM2), especially in those of old-age groups, the development of hypoglycemia increases the risk of CV death, cardiac rhythm disturbances, dementia, and depressive states. Whether absolutely all diabetic patients should be treated so as to ensure blood glucose levels close the physiological values thus far remains a matter of controversy. The results of large-scale clinical studies carried out in the recent years suggest the necessity to revise the existing algorithms for the treatment of patients with DM2. Highly efficacious agents for the purpose should be chosen with reference to both their glucose-normalizing activity and "the safety profile" (i.e. reduced risk of hypoglycemia). A panel of experts for the Russian Association of Endocrinologists (RAE) developed and published «Consensus Algorithm on the initiation and intensification of therapy of type 2 diabetes mellitus». Its main provisions emphasize the necessity of treating diabetics on an individual basis and establish target levels of glycemia for each patient. Special attention should be given to the patients belonging to high risk groups, i.e. those with manifest macrovascular pathology, unable to recognize hypoglycemia, and having serious concomitant diseases. The following first line preparations are recommended to enhance the safety of DM2 therapy: metformin, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors. The results of both national and international clinical studies of vildagliptin give reason to recommend this DPP-4 inhibitor for a wider application to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, consensus, DPP-4 inhibitors, Vildagliptin.

В последнее время активно дискутируется вопрос о взаимосвязи интенсивного контроля уровня гликемии и риска гипогликемических состояний (предиктора сердечно-сосудистых катастроф). С одной стороны, не вызывает сомнений, что основной причиной поздних осложнений сахарного диабета (СД) является хроническая гипергликемия. Доказательством тому являются классические исследования DCCT, UKPDS и Kumamoto, а также результаты многочисленных менее продолжительных международных исследований [1–3]. Эти работы легли в основу со-

временных рекомендаций, согласно которым целью сахарснижающей терапии является снижение всех параметров гликемии до уровня, максимально близкого к нормальному, насколько это возможно с точки зрения безопасности [4]. Безопасность проводимой терапии не менее, чем ее эффективность, определяет назначение того или иного препарата. Опасность же сахарснижающей терапии в первую очередь связана с риском развития гипогликемий.

Приближение к оптимальным показателям компенсации СД практически всегда сопровождается

увеличением числа гипогликемических состояний. Мы привыкли повторять, что 2—3 легкие гипогликемии в неделю практически безопасны и являются «платой за хорошую компенсацию». При этом нередко забываем, что данное утверждение справедливо в первую очередь для пациентов с СД 1-го типа (СД1), людей молодых, не обремененных грузом серьезных сердечно-сосудистых проблем. А как быть с представителями средней и особенно старшей возрастной группы? Насколько правомочны и безопасны наши стремления любой ценой и за короткий срок добиться оптимального уровня гликемии у человека, уже имеющего в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или нарушение сердечного ритма? Приемлемы ли существующие рекомендации для всех без исключения групп пациентов с СД?

Принято считать, что при СД 2-го типа (СД2) в связи с повышенной секрецией глюкагона гипогликемия встречается реже, чем при СД1. В то же время именно у пациентов с СД2 и гипогликемии напрямую ассоциируются с увеличением риска смерти.

Пожилой возраст сам по себе является фактором риска развития гипогликемических состояний. У пациентов старшей возрастной группы симптомы гипогликемии часто неспецифичны и могут проявляться неустойчивостью походки, сонливостью, головокружением, нарушением концентрации внимания. Такие симптомы ошибочно интерпретируют как транзиторную церебральную ишемию, вертебробазилярную недостаточность, пароксизмы аритмии, а гипогликемия вообще не рассматривается как причина ухудшения состояния, и уровень глюкозы в крови не измеряется или измеряется слишком поздно.

Опасность представляет не только тяжелая гипогликемия, приводящая к потере сознания или необходимости посторонней помощи. Даже «легкие» и «средние» гипогликемические состояния в старшей возрастной группе ассоциированы со значительными изменениями ЦНС, развитием деменции, нарушениями сердечного ритма и проводимости [5—7]. Увеличивается объем данных о роли гипогликемии в развитии полиорганных нарушений и смерти больных. Наличие гипогликемий в анамнезе существенно ухудшает прогноз у больных СД2 (относительный риск (ОР) ИМ — от 1,6 до 1,9; общая смертность при репортируемых гипогликемиях — 9,6% по сравнению с 4,2% среди больных без гипогликемий) [8]. Это осложнение терапии СД не может не отразиться на качестве жизни пациентов. Проведенное во Франции исследование [5, 9] показало существенное ухудшение показателей качества жизни (EQ-5D) у людей, склонных к гипогликемическим состояниям, увеличение частоты депрессий, выраженности тревоги и даже интенсивности болевых ощущений. Страх перед гипогликемией нередко приводит к самостоятельному уменьшению дозы

или даже полной отмене пациентами назначенных препаратов. Больные, испытавшие гипогликемию, меньше удовлетворены лечением и чаще нарушают предписания врачей. Да и сами врачи нередко отдают предпочтение «осторожной» тактике, поздно добавляя к лечению второй или третий препарат, избегают своевременного перевода на инсулинотерапию и адекватной титрации дозы.

Не следует забывать и об экономическом аспекте гипогликемий. Тяжелая гипогликемия ассоциирована с затратами на лекарственные препараты (глюкоза, глюкагон), работу бригады скорой медицинской помощи, госпитализацию, оплату временной нетрудоспособности. По результатам одного из Британских исследований [5, 10], стоимость последствий тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 составляет 7,4 млн фунтов (примерно 335 млн рубл.). Сходные данные были получены в крупном клинико-экономическом исследовании, охватившем Германию, Испанию и Великобританию [11]. Основные затраты в первую очередь были связаны со стоимостью нахождения в стационаре и лечения осложнений (острый ИМ, травмы, переломы и пр.), возникших в результате гипогликемий.

Вопрос о целесообразности достижения близких к физиологическим показателей гликемического контроля у всех без исключения пациентов с СД и по сей день остается открытым. Результаты ставших уже классическими крупномасштабных многоцентровых исследований ADVANCE, ACCORD и VADT только увеличили число как сторонников, так и противников жесткого контроля.

В первых двух исследованиях (ADVANCE и ACCORD) [12, 13] проводилась проверка гипотезы, согласно которой специфические терапевтические стратегии по комбинированию сахарснижающих препаратов способствуют улучшению исходов у пациентов с СД при достижении близкой к физиологической гликемии. В обоих исследованиях с различными схемами фармакотерапии показано, что строгий контроль гликемии не уменьшает риск макрососудистой и общей смертности, незначительно уменьшая число ИМ и инсультов.

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) проверялась гипотеза о снижении частоты ИМ и инсультов, а также сердечно-сосудистой смертности на фоне активного достижения и удержания нормогликемии ($HbA_{1c}=6,0\%$). В феврале 2008 г. данное исследование было завершено досрочно по причине увеличения числа смертей в группе интенсивного лечения по сравнению с группой стандартного контроля [1,41% против 1,14% в год; ОР — 1,22 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,01—1,46]. В обеих группах отмечено сходное увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из основных причин смертности были эпизоды

тяжелой гипогликемией. При этом среди пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе стандартного гликемического контроля, тогда как среди пациентов без эпизодов тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе интенсивного гликемического контроля [13].

Однозначного объяснения увеличению смертности в группе интенсивной терапии не найдено. Одной из причин может быть исходно высокий риск ССЗ или слишком активное снижение гликемии (HbA_{1c} примерно на 2%) у пациентов с длительным анамнезом СД и многочисленными сопутствующими заболеваниями.

Третьим исследованием, которое следует рассматривать в контексте попыток снижения риска макрососудистых нарушений при достижении нормогликемии, является VADT [14]. Это длительное (10 лет) наблюдение преимущественно за мужчинами среднего и старшего возраста, с декомпенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c} \sim 9,5\%$) и анамнезом сердечно-сосудистой патологии (45%). Как и в исследовании ADVANCE, не было получено различий в частоте возникновения макрососудистых нарушений между группами интенсивного и стандартного гликемического контроля (ОР — 0,88; 95% ДИ — 0,74—1,05; $p=0,12$). Сосудистая смертность была несколько выше в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартным гликемическим контролем (38 против 29) и внезапная смерть — 11 против 4. Следует отметить, что у пациентов с небольшой длительностью СД2 (менее 12 лет) нормализация гликемии снижала частоту развития макроангиопатии и смертность. Значимым фактором риска сердечно-сосудистых нарушений и смертности были эпизоды тяжелой гипогликемии (ОР=4,0) [15]. Метаанализы с включением указанных работ [16, 17] показали положительное влияние «хорошего метаболического контроля» на риск микро- и макрососудистых катастроф. В то же время вновь было отмечено крайне негативное влияние гипогликемий и прибавки массы тела на эффект лечебных мероприятий, направленных на нормализацию параметров углеводного обмена при СД2.

Таким образом, результаты крупномасштабных исследований диктуют необходимость пересмотра существующих алгоритмов лечения пациентов с СД2. По-видимому, следует выбирать не только высокоэффективные препараты для нормализации гликемии, но и учитывать «профиль безопасности» препарата, особенно в отношении гипогликемий. Эти тенденции четко прослеживаются в Шотландских (2010), Британских (2009) и Североамериканских (2009—2010) рекомендациях по выбору сахароснижающих препаратов. В октябре 2010 г. группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) внесла на рассмотрение проект «Консенсуса

по инициации и интенсификации терапии сахарного диабета 2-го типа» [18]. По мнению экспертов, основными недостатками базового алгоритма 2009 г. является отсутствие индивидуального подхода к лечению пациентов, а также высокий темп интенсификации терапии, не учитывающий исходного уровня гликемии, длительности и тяжести заболевания. Основным положением Консенсуса РАЭ является индивидуальный подход к пациенту и определение индивидуальных целевых значений контроля гликемии.

С этим сложно не согласиться. У молодых пациентов с небольшим анамнезом СД, отсутствием макрососудистых осложнений и высокой ожидаемой продолжительностью жизни необходимо стремиться к уровню $HbA_{1c} (\leq 6,5\%)$, что позволит значительно снизить риск микроангиопатии и диабетической полинейропатии. Иную тактику следует выбирать у пациентов с тяжелыми поздними осложнениями СД или выраженными сопутствующими заболеваниями, ожидаемая продолжительность жизни которых невелика. Для этих больных особенно опасны тяжелые гипогликемии, поэтому целевые показатели гликемии и гликированного гемоглобина следует определять индивидуально. В ряде случаев уровень HbA_{1c} не следует уменьшать ниже 7,5 или 8,0%.

При старте сахарснижающей терапии приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском индукции гипогликемий. Особое внимание предлагается уделять пациентам групп высокого риска — с выраженной макрососудистой патологией, отсутствием распознавания гипогликемии, серьезными сопутствующими заболеваниями. В связи с этим рекомендуются следующие препараты первого ряда: метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) и агонисты рецепторов ГПП-1. Следует отметить, что широко распространенные как в РФ, так и за рубежом производные сульфонилмочевины (СМ) в последние годы не рассматриваются в качестве препаратов первого ряда. Они отнесены экспертами в группу альтернативных средств именно из-за высокого риска гипогликемий, а также в связи с увеличением массы тела пациентов. Их назначение оправдано только при отсутствии избыточной массы и непереносимости или наличии противопоказаний к использованию препаратов с низким риском индукции гипогликемий.

Появление новой группы таблетированных сахарснижающих препаратов — ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) существенно расширило возможности эффективного и безопасного лечения СД2. Препараты хорошо зарекомендовали себя как при монотерапии, так и при комбинации с другими таблетированными средствами и инсулином. Особого внимания заслуживают результаты применения этих препаратов у пациентов групп риска. Анализ применения Вилдаглиптина

у 374 ранее не леченных пациентов старше 65 лет (средний возраст 70 лет) показал снижение уровня HbA_{1c} на 1,2% (исходно 8,3%) при крайне низкой частоте гипогликемических эпизодов (0,8%). Ни в одном исследовании не было зарегистрировано случаев тяжелой гипогликемии.

Особый интерес представляет комбинированная терапия иДПП-4 и метформин. Многие отечественные эндокринологи успели оценить эффективность препарата ГалвусМет. Мы ожидаем результаты наблюдательной программы, которая стартовала в 7 регионах РФ более 1 года назад. Данные международных рандомизированных исследований демонстрируют не только высокую эффективность указанной комбинации (ΔHbA_{1c} за 24 нед составило 1,1%), но и хорошую переносимость у пациентов всех возрастных групп [19].

Сравнение комбинации Вилдаглиптина + Метформина с наиболее распространенным вариантом комбинированной сахарснижающей терапии — Метформин + препарат СМ (Глимепирид) показало достоверно меньшее число эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших Вилдаглиптин (39 против 554, $p < 0,01$). В исследовании участвовали 2789 человек. При этом в группе Вилдаглиптина не зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии, тогда как при использовании Глимепирида в 10 случаях гипогликемия расценена как тяжелая, а 11 пациентов прекратили участие в исследовании именно из-за развития гипогликемических состояний. Аналогичные данные получены при анализе результатов лечения 789 пациентов старшей возрастной группы: 18 (2,1%) случаев легкой гипогликемии зарегистрировано при терапии Вилдаглиптин+Метформин и 202 (17,5%) случая при комбинации Глимепирид+Метформин [5, 20, 21].

Хочется отметить, что в сравнительном исследовании использовали препарат СМ 3-й генерации, наиболее безопасный, с наименьшим риском индукции гипогликемических состояний. Тем не менее и его использование было сопряжено с развитием побочных эффектов. Эксперты РАЭ указывают, что в случае назначения препаратов СМ предпочтение должно быть отдано гликлазиду МВ или глимепириду. Глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового препарата в связи с еще более высоким риском гипогликемий.

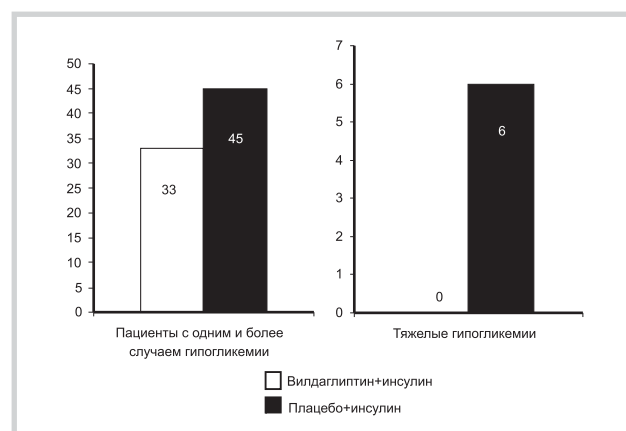
В последнее время активно обсуждается необходимость и целесообразность добавления иДПП-4 к терапии производными СМ и/или инсулину. Можем ли мы ожидать дополнительного улучшения компенсации углеводного обмена, и не приведет ли подобная комбинация к увеличению побочных эффектов?

Эффективность комбинации Вилдаглиптина (50 и 100 мг/сут) с Глимепиридом (4 мг/сут) была про-

анализирована в 24-недельном рандомизированном исследовании с участием 515 пациентов [22]. Добавление Вилдаглиптина привело к дополнительному снижению HbA_{1c} на 0,6% и сочеталось с хорошей переносимостью и низкой частотой гипогликемий во всех группах.

Добавление иДПП-4 к инсулину также представляется перспективным и обоснованным. В настоящее время в нашей стране подобная комбинация официально разрешена только для двух препаратов — Вилдаглиптина и Ситаглиптина. В клиническом исследовании с участием 296 пациентов на моноинсулинотерапии с длительным стажем СД (средняя продолжительность заболевания 15 лет) добавление Вилдаглиптина не только не увеличивало эпизоды гипогликемии, но и достоверно уменьшало их число (113 эпизодов у 33 больных в группе Вилдаглиптина против 185 эпизодов у 45 больных в группе плацебо; $p < 0,001$) [5, 23] (см. рисунок).

Данный феномен можно объяснить избирательным глюкозозависимым воздействием иДПП-4 на секрецию глюкагона. В случае гипергликемии подавление секреции глюкагона позволяет улучшить гликемический контроль и избежать гипергликемических пиков. Это может расширить показания к использованию иДПП-4. В настоящее время уже проводится несколько клинических исследований по изучению возможности использования Вилдаглиптина у пациентов с СД1. Если происходит снижение гликемии, блокирующее влияние иДПП-4 на функцию α -клеток нивелируется, восстанавливается адекватная секреция глюкагона, что и обеспечивает профилактику развития гипогликемии. Обнадешающие результаты многочисленных исследований позволяют рассчитывать на успешное применение в повседневной клинической практике различных вариантов комбинированной те-



Случаи гипогликемии на фоне добавления к инсулинотерапии Вилдаглиптина (50 мг 2 раза в день) или плацебо (общее число пациентов — 296, на Вилдаглиптине — 152, на плацебо — 144).

рапии с использованием Вилдаглиптина, особенно при наличии противопоказаний к назначению метформина.

Таким образом, имея сегодня более 10 (в РФ пока 8) классов препаратов, мы стоим перед выбором рациональной комбинации лекарств, эффективно и безопасно позволяющих добиваться индивидуальных целей компенсации углеводного обмена. Клинический опыт использования Вилдаглиптина в

Москве и клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, равно как и данные многочисленных рандомизированных исследований, позволяют рекомендовать данный ИДПП-4 для более активного назначения пациентам с СД2. Не случайно класс ИДПП-4 рекомендован в качестве первой линии терапии [18], а Вилдаглиптин вошел в список жизненно важных и необходимых лекарственных средств 2010—2011 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977—986.
2. United Kingdom 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;352:837—853.
3. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:Suppl 2:21—29.
4. 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 the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193—203.
5. Dejager S., Schweizer A. Minimizing the Risk of Hypoglycemia with Vildagliptin: Clinical Experience, Mechanistic Basis, and Importance in Type 2 Diabetes Management. Published online: February 8, 2011.
6. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389—394.
7. Fravel M.A., McDanel D.L., Ross M.B. et al. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:6:500—509.
8. Miller D.R., Finckel G., Lafrance J.-P. et al. Hypoglycaemia and risk of myocardial infarction in U.S. veterans with Diabetes. *EASD* 2009. *Diabetologia* 2009;52:Suppl 1:63.
9. Alvarez G.F., Tofe P.S., Krishnarajah G. et al. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:Suppl 1:25—32.
10. Leese G.P., Wang J., Broomhall J. et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26:1176—1180.
11. Hammer M., Lammert M., Mejias S.M. et al. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12:281—290.
12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560—2572.
13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545—2559.
14. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129—139.
15. Skyler S., Bergenstal R., Bonow R. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32:1:187—192.
16. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of Intensive Control of Glucose on Cardiovascular Outcomes and Death in Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet* 2009;373:1765—1772.
17. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:11:2288—2298.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахарснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа (проект). *Сахарный диабет* 2011;1:98—108.
19. Ahrén B., Gomis R., Standl E. et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2874—2880.
20. 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;11:157—166.
21. Matthews D.R., 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;12:780—789.
22. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047—1056.
23. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148—1155.