Лечение больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями. Что необходимо знать практикующему врачу?

Профессор Т.Ю. Демидова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема сахарного диабета (СД) по-прежнему остается крайне актуальной в связи с тем, что наблюдается неуклонный рост числа пациентов с СД. Согласно данным официальной статистики в России в настоящее время сохраняется высокая распространенность СД 2 типа (СД2) — 4,15 млн населения (мужчины — 28,9%, женщины — 71,1%). Средний возраст дебюта СД2 в 2017 г., по данным официальной статистики, составляет 57,8 года, при этом средняя продолжительность жизни данных больных — около 8,5 года.

Вместе с тем становится очевидным, что для практикующего врача при таком среднем возрасте дебюта СД2 на первый план выходит проблема коморбидности СД2 с поражением других органов и систем, что особенно важно для подбора сахароснижающей терапии, адекватной клинической ситуации. Диагностика и ведение пациентов с СД2 с наличием коморбидных заболеваний в настоящее время остается одной из наиболее сложных задач в клинической практике, а при выборе сахароснижающего препарата должен осуществляться персонифицированный подход с учетом благоприятного профиля межлекарственного взаимодействия назначаемых препаратов. Появление в клинической практике вилдаглиптина позволило воздействовать на патогенетические механизмы заболевания, лечение больных СД2 стало более безопасным и эффективным.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, коморбидность, лечение, персонифицированный подход, безопасность, вилдаглиптин.*

Для цитирования: *Демидова Т.Ю. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями. Что необходимо знать практикующему врачу? РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):123–126.*

ABSTRACT

Patient management with type 2 diabetes mellitus and comorbid diseases. Tips the practitioner should know

T.Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Nowadays, diabetes mellitus problem is still extremely relevant since there is a steady increase in the number of patients with such disease. Currently, there is a high prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) — 4.15 million people (men — 28.9%, women — 71.1%), according to official statistics in Russia. Adding that, the average age of DM2 onset in 2017 is 57.8 years, while the average life expectancy of such patients — about 8.5 years.

However, it becomes clear that the practitioner (taking to account the average age of the DM2 onset) deals with the problem of DM2 comorbidity with other organs and systems impairments coming into the picture, which is especially important for adequate clinical situation selection in hypoglycemic therapy.

At present, diagnosis and patient management with DM2 and comorbid diseases presence remain one of the most difficult tasks in clinical practice. And during the choice of a hypoglycemic agent, the practitioner should take into account the patient-specific approach, including a favourable profile of prescribed drug interactions. With the advent of vildagliptin in clinical practice, the patient management with DM2 has become more pathophysiologically justified, safe and effective.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, comorbidity, treatment, patient-specific approach, safety, vildagliptin.*

For citation: *Demidova T.Yu. Patient management with type 2 diabetes mellitus and comorbid diseases. Tips the practitioner should know. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):123–126.*

Актуальность

Первые сообщения о диабете появились еще в Древнем Египте, при этом его описывали как заболевание, основными симптомами которого являлись потеря веса и полиурия. Сам термин «диабет» был предложен древнегреческим врачом Aertaeus. Название болезни происходит от греческого слова «диавэно», означающего «прохожу сквозь», «протекаю». Для обозначения сахарного диабета к слову «диабет» добавили mellitus (от латинского mel — мёд) [1].

В наше время проблема СД по-прежнему остается крайне актуальной в связи с тем, что наблюдается неуклонный рост числа пациентов с СД, а также диабету сопутствуют осложнения со стороны различных органов и систем. Согласно данным официальной статистики в России в настоящее время сохраняется высокая распространенность СД2 — им страдают 4,15 млн населения (мужчины — 28,9%, женщины — 71,1%). Средний возраст дебюта СД2 в 2017 г., по данным официальной статистики, составляет 57,8 года, при этом средняя продолжительность жизни данных больных — около 8,5 года [2].

Сахароснижающая терапия с учетом коморбидности СД2

Вместе с тем становится очевидным, что для практикующего врача при таком среднем возрасте дебюта СД2 на первый план выходит проблема коморбидности СД2 с поражением других органов и систем, что особенно важно для подбора сахароснижающей терапии, адекватной клинической ситуации.

Достижение целевых значений HbA1c у больных СД2 является наглядным отражением эффективности сахароснижающей терапии. Выбор целевого значения HbA1c на современном этапе должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента с СД2, включая возраст, клинические характеристики, а также функциональное состояние (табл. 1) [3].

Современное представление о пациенте с СД2 включает понятие «кардио-рено-метаболического пациента». Другими словами, у пациента с СД2 особенно уязвимы сердечно-сосудистая система, почки и метаболизм. Поэтому с самого начала болезни необходимо отслеживать и уделять должное внимание коррекции нарушений со стороны этих систем с целью комплексной профилактики осложнений и прогрессирования патологии. При СД2 все взаимосвязано, по-видимому, патогенетически, это изначальная коморбидность, а не сочетание заболеваний или последствия гипергликемии, как думали раньше. Понимание этого крайне важно с учетом концепции патогенетического лечения СД2 и попытки коррекции этиологических факторов и всех звеньев патогенеза.

Какие же заболевания наиболее часто сопутствуют СД2? В 2015 г. были опубликованы результаты исследования A. Calderon-Larranaga et al., в котором авторы изучили частоту сопутствующих диабету заболеваний в Испании. Ретроспективно была проанализирована выборка из 10 398 больных СД2 в возрасте старше 14 лет на момент визита. Установлено, что наиболее частыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД2 являются артериальная гипертония (АГ) (59,32%), нарушения липидного обмена (41,4%) и ожирение (18,48%). Распространенность хронической сердечной недостаточности при этом составляет 4,65% [4]. Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, проведенного в Великобритании в 2019 г., в котором были проанализированы медицинские карты 102 394 больных СД2 в возрасте старше 35 лет, которых наблюдали в первичном звене здравоохранения. Авторы установили, что наиболее частым фактором риска ССО у больных СД2 также является АГ (42,8% у мужчин и 45,8% у женщин). Обращает на себя внимание тот факт, что на втором месте у женщин с СД2 была депрессия (20,2%), а у мужчин — ИБС (13,6%) [5].

Метаболический контроль и, в частности, достижение целевого гликемического уровня у больных СД2 по-прежнему остаются актуальной проблемой современной эндокринологии, а многофакторный контроль, включающий достижение целевых уровней АД, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (концепция ABC), является фундаментальной основой лечения СД2. В опубликованных недавно европейских клинических рекомендациях по лечению больных СД2 под эгидой Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета приведены целевые уровни АД и липидного профиля для больных СД2. Целевой уровень систолического АД (САД) составляет 130 мм рт. ст., но не менее 120 мм рт. ст., при этом у пациентов в возрасте старше 65 лет целевым уровнем САД является диапазон 130–139 мм рт. ст. (класс / уровень доказательности IA). Для пациентов с СД2 с умеренным риском развития ССО целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 2,5 ммоль/л, с высоким уровнем ССО — <1,8 ммоль/л, а с очень высоким риском ССО — <1,4 ммоль/л (класс / уровень доказательности I A/B). Также необходимо отметить, что самый высокий класс / уровень доказательности для достижения всех указанных целевых показателей — I A/B, что подразумевает достижение указанных целевых значений абсолютно у всех больных СД2. Таким образом, европейские эксперты заключили, что без проведения адекватной антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных СД2 невозможно добиться существенного успеха в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф [6]. Учитывая вышесказанное, очевидно, что лечение больных СД2 на современном этапе должно осуществляться совместно и эндокринологами, и кардиологами.

Профиль межлекарственного взаимодействия вилдаглиптина

Эффективность и безопасность вилдаглиптина у больных СД2 были доказаны результатами большого количества крупных рандомизированных исследований (РКИ), что послужило основанием для включения его в отечественные и международные алгоритмы по диагностике и лечению больных СД2 [3, 4, 7].

Известно, что при адекватной терапии на ранней стадии СД2 уменьшаются осложнения указанного заболевания, инвалидизация и смертность [8–10]. В октябре 2019 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, проходившем в Барселоне (Испания),

Таблица 1. Целевые уровни HbA1c в зависимости от возраста и клинических характеристик пациентов

Категории пациентов / Клинические характеристики	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

Примечание. *При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.*

были озвучены результаты РКИ VERIFY, впервые продемонстрировавшего преимущества ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин у больных с впервые выявленным СД2. Исследование продолжалось 5 лет и включило 2001 больного СД2 в возрасте 18–70 лет (55% женщин), с показателями HbA1c в диапазоне 6,5–7,5% и индексом массы тела 22–40 кг/м^2. Было установлено, что назначение ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин позволяет на 49% снизить относительный риск неудачи проводимой терапии (уровень HbA1c ≥ 7,0%) по сравнению с монотерапией метформином исходно. В группе пациентов, исходно получавших монотерапию метформином, уже через 3 года наблюдалось ускользание лечебного эффекта, тогда как в группе ранней комбинированной терапии недостаточный гликемический контроль наблюдался через 5 лет и более. При сравнении этих двух стратегий также выявлено, что в группе ранней комбинированной терапии было на 26% меньше пациентов, которым потребовалась интенсификация лечения с помощью инсулинотерапии [11].

Для пациентов с длительным стажем СД2 и сопутствующей патологией вопросы межлекарственных взаимодействий в настоящее время так же актуальны, как и подбор оптимальной сахароснижающей терапии. Данные 8 ретроспективных и 4 проспективных исследований показали, что самыми частыми классами лекарственных препаратов, вызывающих межлекарственное взаимодействие, являются нестероидные противовоспалительные средства (23,2%), противосудорожные препараты (17,1%), антибиотики (12,6%), препараты для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы (8,9%), анальгетики (8,9%) [12].

Общеизвестно, что при увеличении числа препаратов увеличивается риск развития межлекарственных взаимодействий [13]. Актуальность данной проблемы подчеркивается тем, что потенциально опасные межлекарственные взаимодействия являются главной причиной отзыва лекарственного средства с фармацевтического рынка, а серьезные межлекарственные взаимодействия привели к 6,7% от всех госпитализаций в США [14]. В 2019 г. проблема полипрагмазии у больных СД2 была актуализирована результатами метаанализа, проведенного Al-Musawe L. et al., в котором установлена статистически значимая взаимосвязь между полипрагмазией, смертностью от всех причин (ОШ 1,622; 95% ДИ 1,606–1,637, p<0,001) и инфарктом миокарда (ОШ 1,962; 95% ДИ 1,942–1,982, p<0,001) [15].

С учетом того, что АГ и нарушения липидного обмена являются наиболее распространенными коморбидными заболеваниями у больных СД2, безопасный профиль межлекарственного взаимодействия вилдаглиптина представляется крайне важным для практикующего врача. Более того, в 2018 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) с целью уменьшения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 добавил новые индикаторы для оценки качества процесса лечения, в т. ч. для оценки доли больных СД2, принимающих статины [16].

В исследованиях у здоровых добровольцев не было выявлено межлекарственных взаимодействий вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут с часто применяемыми в клинической практике группами препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II типа 1, антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, статины, пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды) (табл. 2). Это может объясняться тем, что вилдаглиптин не метаболизируется в печени, не является субстратом изоферментов P450 (CYP), не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450 [17].

Таблица 2. Межлекарственное взаимодействие вилдаглиптина с кардиологическими лекарственными препаратами

Название лекарственного препарата	Дозировка лекарственного препарата, мг/сут	Количество участников исследования (здоровые добровольцы)	Межлекарственное взаимодействие
Рамиприл [18]	5	22	Нет
Дигоксин [19]	0,5 → 0,25	20	Нет
Варфарин [20]	2,5	16	Нет
Симвастатин [21]	80	24	Нет
Валсартан [18]	320	34	Нет
Амлодипин [18]	5	21	Нет

В настоящее время у больных СД2 сохраняется высокая распространенность поражения почек: почти у трети диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) 2–5 стадии, характеризующаяся микроальбуминурией/протеинурией и/или сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [22]. При этом известно, что нарушение функции почек значительно повышает сердечно-сосудистый риск и затрудняет достижение компенсации из-за высокого риска гипогликемий [23]. Вероятной причиной такой высокой распространенности ХБП у больных СД2 может быть связь механизмов развития ХБП с ожирением, АГ, СД и гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24].

Определение клинических характеристик пациентов с СД2 в сочетании с ХБП существенно ограничило потенциальные варианты сахароснижающей терапии, поскольку данной категории пациентов противопоказана терапия метформином, ингибиторами α-глюкозидазы и большинством препаратов из группы сульфонилмочевины (ПСМ). Набор веса и задержка жидкости при лечении пиоглитазоном, разрешенным к применению в этой популяции, объясняют его низкую привлекательность для пациентов с нарушениями функции почек, а применение инсулинов короткого действия и ПСМ у пациентов со значительно сниженной СКФ повышает риск развития гипогликемии в связи с их непредсказуемым накоплением. Лечение СД2 у пациентов с нарушениями функции почек также осложнено повышенным или непредсказуемым уровнем системного воздействия не только противодиабетических средств, но и других лекарственных препаратов [22].

На фоне этого ингибиторы дипептидилпептидазы-4, проявляющие физиологическую активность, оказались подходящим альтернативным вариантом лечения пациентов с нарушениями функции почек. Данная концепция была подтверждена результатами крупного РКИ (n=525), проводившегося в течение одного года, в котором эффективность и безопасность вилдаглиптина изучали у пациентов с СД2 и умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек. Установлено, что профиль безопасности вилдаглиптина в режиме 50 мг 1 р./сут у таких пациентов не отличался от профиля

безопасности плацебо. В другом исследовании были определены аналогичные профили безопасности вилдаглиптина и ситаглиптина (n=148) у пациентов с СД2 и тяжелыми нарушениями функции почек. Было выявлено, что лечение вилдаглиптином хорошо переносилось пациентами с СД2 и тяжелыми нарушениями функции почек и недостаточным гликемическим контролем на фоне инсулинотерапии, пожилыми пациентами (≥75 лет) с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек, пациентами с впервые выявленным СД2 после трансплантации и пациентами на гемодиализе, а профиль нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в группах сравнения существенно не отличался [22].

В 2017 г. D.W. Strain et al. провели всестороннюю оценку соотношения пользы и риска лечения вилдаглиптином пациентов с нарушениями функции почек, в т. ч. в фармакокинетических исследованиях и исследованиях клинической безопасности у пациентов на гемодиализе. Установлено, что фармакокинетический профиль вилдаглиптина у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек в сравнении с фармакокинетическим профилем в популяции с сохранной функцией почек показал сопоставимую с максимальной концентрацией инсулина в плазме крови и в 2 раза увеличенную экспозицию вилдаглиптина. Эти наблюдения позволили снизить частоту приема препарата до 1 р./сут и при этом сохранить эквивалентный гликемический эффект, что привело к снижению стоимости терапии вилдаглиптином в 2 раза [25].

Для некомпенсированного СД характерны положительная корреляция с пиелонефритом, циститом и т. д. и склонность к частым обострениям, о которых надо помнить при интенсификации сахароснижающей терапии (в свете рекомендаций о широком назначении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа). Все это необходимо учитывать при выборе сахароснижающего препарата, минимизируя риски развития урогенитальной инфекции.

В последние годы появился новый взгляд на формирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) как гормонально-метаболического заболевания. Патогенез ДГПЖ долгое время оставался неясным, в последние годы появилась информация о влиянии ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома на развитие ДГПЖ [26]. Данная гипотеза была подтверждена результатами сравнительного проспективного исследования у мужчин в возрасте ≥55 лет, в котором была установлена положительная взаимосвязь между наличием СД2 и объемом предстательной железы [27]. В другом исследовании у 117 мужчин пожилого возраста с СД2 и ДГПЖ также была выявлена позитивная взаимосвязь между степенью тяжести СД и объемом предстательной железы [28].

Заключение

Резюмируя, можно заключить, что диагностика и ведение пациентов с СД2 и наличием коморбидных заболеваний в настоящее время остается одной из наиболее сложных задач в клинической практике, а при выборе сахароснижающего препарата должен осуществляться персонифицированный подход с учетом благоприятного профиля межлекарственного взаимодействия назначаемых препаратов. С появлением в клинической практике вилдаглиптина появилась возможность патогенетической терапии, и лечение больных СД2 стало более безопасным и эффективным.

Литература

1. Shamim I.A. Diabetes. An old disease, a new insight. Springer;2013.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the federal register of diabetes mellitus, 2017 status. Diabetes mellitus. 2018;21(3):144–159 (in Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1). [Clinical recommendations “Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes”. Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 9th edition. Diabetes mellitus 2019; 22 (S1) (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM221S1.
4. Calderon-Larranaga A., Abad-Diez J.M., Gimeno-Feliu L.A. et al. Global health care use by patients with type-2 diabetes: does the type of comorbidity matter? Eur J Int Med. 2015;26:203–210.
5. Nowakowska M., Zghebi S.S., Aschcroft D.M. et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. BMC Medicine. 2019;17:145.
6. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2019;00:1–69.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41:1.
8. Дедов И.И., Омельяновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Сахарный диабет. 2016;19(1):30–43. [Dedov I.I., Omelyanovsky V.V., Shestakova M.V. etc. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. Pharmacoeconomics. Diabetes. 2016;19(1):30–43 (in Russ.)].
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: МИА; 2016. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. M.: MIA; 2016 (in Russ.)].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). Сахарный диабет. 2015;18(1):4–22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S. Initiation and intensification of sugar-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: updating the consensus of the expert council of the Russian Association of Endocrinologists (2015). Diabetes. 2015;18(1):4–22 (in Russ.)].
11. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 dibetes (VERIFY): a 5 year, multicentre, randomised double-blind trial. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
12. Patel P., Zed P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? Pharmacotherapy. 2002;7(22):915–923.
13. Johnell K., Klarin I. The Relayionship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety. 2007;10(30):911–918.
14. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective Studies. JAMA. 1998;279:1200–1255.
15. Al-Musawe L., Martins A.P., Raposo J.F. et al. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. Diab Res Clin Practi. 2019;155:107804. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107804.
16. New indicators added to the NICE indicator menu for general practice. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
17. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галвус. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e510d346–865e-4968-b095–498199e141b9&t= (дата обращения: 16.10.2019). [The state register of medicines. Instructions for the medical use of the drug Galvus. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e510d346–865e-4968-b095–498199e141b9&t= (access date: 16.10.2019) (in Russ.)].
18. He Y.L., Ligueros-Saylan M., Sunkara G. et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, gas no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents Amlodipine, Valsartan, and Ramipril in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2008;48:85–89.
19. He Y.L., Sunkara G., Bizot M.N. et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between Vildagliptin and Digoxin in healthy volunteers J Clin Pharmacol. 2007;47:998–1004.
20. He Y.L., Sabo R., Riviere G.J. et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor Vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Cur Med Res Opin. 2007;5(23):1131–1138.
21. Ayalasomayajula S.P., Dole K., He Y.L. et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between Vildagliptin and Simvastatin in healthy subjects. Cur Med Res Opin. 2007;12(23):2913–2920.
22. Mathieu C., Kozlovski P., Paldánius P.M. Clinical Safety and Tolerability of Vildagliptin — Insights from Randomised Trials, Observational Studies and Post-marketing Surveillance. Eur Endocrinol. 2017;13(2):68–72.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru