

К оценке применения сахароснижающих препаратов с позиции безопасности

Хохлов А. Л. ¹, Горелов К. В. ², Рыбачкова Ю. В. ¹

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты и степень безопасности сахароснижающих препаратов. Цель работы — анализ безопасности применения производных сульфонилмочевины, бигуанидов, тиазолидиндионов, меглитинидов и ингибиторов α -глюкозидазы по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете (СД) развиваются гораздо раньше, чем микрососудистые, и являются причиной смерти у 75–80% больных. Безопасность сахароснижающей терапии оценивается по возникновению гипогликемий, изменению массы тела, влиянию на желудочно-кишечный тракт и, безусловно, связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке результатов многочисленных клинических исследований применение препаратов сульфонилмочевины (за исключением гликлазида), меглитинидов, ингибиторов α -глюкозидазы (акарбоза), а также тиазолидиндионов не рекомендуется у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска для лечения СД 2-го типа ввиду наличия доказательств неблагоприятного влияния на прогноз либо наличия противоречивых данных или отсутствия достаточных аргументов кардиоваскулярной безопасности препаратов. Метформин остаётся предпочтительным средством начальной терапии при хорошей переносимости.

Ключевые слова: сахарный диабет; сахароснижающие препараты; гипогликемия; безопасность лекарств; клинические исследования; кардиоваскулярные заболевания

Для цитирования:

Хохлов А. Л., Горелов К. В., Рыбачкова Ю. В. К оценке применения сахароснижающих препаратов с позиции безопасности. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):41 — 48. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0006>.

Поступила: 09 февраля 2023 г. **Одобрена:** 11 февраля 2023 г. **Опубликована:** 15 февраля 2023 г.

To the assessment of the use of sugar-reducing drugs from the position of safety

Khokhlov A. L. ¹, Gorelov K. V. ², Rybachkova J. V. ¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Moscow, Russian Federation

Abstract

The results and the degree of safety of hypoglycaemic drugs are presented. The current work analyses the safety of the use of sulfonylurea derivatives, biguanides, thiazolidinediones, meglitinides and α -glucosidase inhibitors according to clinical studies published in the scientific literature. Macrovascular complications in diabetes mellitus (DM) develop much earlier than microvascular complications and cause death in 75% — 80% of patients. The safety of hypoglycaemic therapy is assessed by the occurrence of hypoglycaemia, changes in body weight, effects on the gastrointestinal tract, and, of course, is associated with the risk of cardiovascular disease. In evaluating the results of numerous clinical studies, the use of sulfonylurea drugs (except gliclazide), meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors (acarbose), and thiazolidinediones are not recommended in patients with a very high cardiovascular risk for treating type 2 diabetes due to evidence of an adverse effect on prognosis, or the presence of conflicting data or the lack of sufficient arguments for the cardiovascular safety of drugs. Metformin remains the preferred initial therapy with good tolerability.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, hypoglycemia, safety, clinical trials, cardiovascular diseases

For citation:

Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova JV. To the assessment of the use of sugar-reducing drugs from the position of safety. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(1):41 — 48. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0006>.

Received: February 09, 2023. **Accepted:** February 11, 2023. **Published:** February 15, 2023.

Введение/Introduction

Проблему лечения сахарного диабета (СД) нельзя считать решённой. Несмотря на постоянное совершенствование консервативной терапии, количество осложнённых форм сахарного диабета неуклонно возрастает. Среди них наиболее серьёзным осложнением является развитие синдрома диабетической стопы. За последнее время высокая частота ампутаций при данной патологии является основной причиной инвалидизации больных и послеоперационной летальности.

В этом плане основным направлением в лечении данного контингента больных является внедрение в клиническую практику сахароснижающих препаратов с их минимальным негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему и другие витальные функции организма. В историческом аспекте реализация такого подхода была предпринята ещё в 60-70-е гг. прошлого века.

В настоящее время имеется широкий спектр гипогликемических препаратов различного механизма действия. При выборе оптимального сахароснижающего препарата необходимо учитывать не только достижение гликемического профиля, но и долговременную безопасность, переносимость препарата, риск возникновения гипогликемии и увеличение массы тела, что сопряжено с сердечно-сосудистыми осложнениями, а также возможность применения при наличии сопутствующих заболеваний и совместимость с другими препаратами.

Цель работы — анализ безопасности применения следующих групп сахароснижающих препаратов: производных сульфонилмочевины, бигуанидов, тиазолидиндионов, меглитинидов и ингибиторов α -глюкозидазы по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) являются наиболее часто используемыми препаратами для лечения СД 2-го типа [1]. Ещё в 1970 г. в исследовании UGDP было отмечено повышение смертности от инфаркта миокарда у больных СД, получавших лечение препаратом сульфонилмочевины первого поколения — тобутамидом [2]. На основании этого был сделан вывод, что производные сульфонилмочевины (первой генерации) повышают риск смерти больных СД. С 80-х гг. XX века и по настоящее время в клинической практике используются ПСМ второго поколения: гликлазид, глимепирид, глипизид, глибенкламид. Они характеризуются большей активностью (в 50-100 раз), что позволяет использовать их в более низких дозах, и, соответственно, безопасностью в виде снижения частоты возникновения нежелательных реакций (НР).

Проведённые в этом направлении многочисленные и довольно обширные исследования более чем на 10000 больных на протяжении 10 лет показали снижение риска ретинопатий на 34%, гипертоний на 12%, микроангиопатий на 25%, инфаркта миокарда на 15% [3].

В то же время возрастает частота эпизодов гипогликемии, которая варьирует от 9 до 36%, а в отдельных случаях увеличивается в 2,4 раза [4]. Существует точка зрения, согласно которой гипогликемическая реакция при СД 2-го типа является одним из основных предикторов инфаркта миокарда, инсульта и общей смертности [4, 5].

Безопасность проводимой сахароснижающей терапии базируется в настоящее время на стабилизации её кардиоваскулярного эффекта.

Результаты исследований свидетельствуют, что применение ПСМ ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что требует, по-видимому, ограничения использования данного класса препаратов у пациентов с множественными кардиоваскулярными факторами.

Бигуаниды

В настоящее время для лечения больных с СД используются бигуаниды, которые, в отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулируют секрецию инсулина β -клеток поджелудочной железы. Их действие в основном определяется угнетением глюконеогенеза в печени и повышением утилизации глюкозы периферическими тканями. Они также тормозят инактивирование инсулина и улучшают его связывание с инсулиновыми рецепторами (при этом повышается усвоение глюкозы и её метаболизм). Кроме того, данный класс препаратов не снижает уровень глюкозы в крови у здоровых людей и у больных с СД 2-го типа после ночного голодания, но существенно ограничивает его возрастание после приёма пищи, не вызывая при этом гипогликемию.

В качестве стартовой терапии СД 2-го типа в отсутствие специфических противопоказаний рекомендован метформин. По данным ряда исследований, применение данного препарата снижает частоту инфаркта миокарда, инсульта и общей смертности на 36-41% [6]. Однако частота НР при назначении препаратов данной группы возрастает и варьирует от 2 до 63%, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта [5].

Частота развития лактоацидоза при приёме метформина и других пероральных сахароснижающих препаратов была одинаковой согласно результатам систематического обзора [7]. В этом обзоре были объединены данные 176 сравнительных и когортных исследований с общим числом пациентов 35619, при этом не выявлено ни одного случая фа-

тального или нефатального лактоацидоза ни в одной группе препаратов [5].

Тиазолидиндионы

Среди спектра лекарственных препаратов при данной патологии довольно широко используются тиазолидиндионы (ТЗД), которые повышают чувствительность тканей-мишеней (печень и мышечная ткань) к инсулину, тем самым увеличивая захват глюкозы клетками данных органов. Наибольшее распространение среди ТЗД получил росиглитазон, который используется во всём мире уже на протяжении многих лет.

Влияние препаратов данного класса на состояние сердечно-сосудистой системы также довольно существенное. В частности, повышаются риски развития застойной сердечной недостаточности [5, 8]. Появление новых случаев развития сердечной недостаточности может достигать 60%, уровень риска в контрольной группе достигал 1,8% [9].

Данные метаанализа, включавшего такие крупные исследования, как ADOPT и DREAM, показали, что применение росиглитазона ассоциируется с достоверным увеличением риска развития инфаркта миокарда и риска смерти от сердечно-сосудистых причин ($p = 0,06$). Сопоставление полученных коэффициентов вероятности с плацебо подтверждает, что выявленное повышение риска на фоне приёма росиглитазона не является следствием протективных эффектов активных препаратов из группы сравнения [10].

Среди других НР отмечаются случаи развития анемии и повышения риска переломов конечностей в результате снижения минеральной плотности костной ткани [5, 11].

Меглитиниды

Одним из направлений в лечении СД является бета-клеточная стимуляция секреции инсулина. В этом плане определённую клиническую значимость имеют прандиальные регуляторы гликемии (меглитиниды).

При применении меглитинидов, особенно репаглинида, гипогликемия является наиболее частой регистрируемой нежелательной реакцией.

В одном из последних больших продольных исследований с включением 123050 больных СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и без таковых было проведено сравнение влияния различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития кардиальных и ишемических событий [12]. Было определено, что меглитиниды, наряду с инсулинотерапией, в сравнении с иДПП-4, увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30% (95% доверительный интервал 0,20-1,43), в том числе инсульта, инфаркта миокарда, сердеч-

ной недостаточности и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В 24-недельном многоцентровом двойном слепо-м рандомизированном исследовании с фиксированной дозой 361 пациент с СД 2-го типа ежедневно получал до приёма пищи плацебо ($n = 75$), репаглинид в дозах 1 мг ($n = 140$) или 4 мг ($n = 146$). Гипогликемические симптомы наблюдались в 11% случаях при применении плацебо и у 27 и 35% пациентов, получавших репаглинид в дозах 1 и 4 мг, соответственно. Наиболее частыми НР при применении репаглинида в этом исследовании были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и головокружение [13]. Не было зарегистрировано серьёзных нежелательных реакций.

По результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования гипогликемические явления чаще возникали у субъектов с исходным уровнем $HbA_{1c} < 8\%$ и реже наблюдались при применении более низких доз репаглинида. Около 17% пациентов в группе репаглинида и 3% в группе плацебо сообщили о незначительных эпизодах гипогликемии во время исследования. Три пациента, получавшие репаглинид (1%), сообщили в общей сложности о четырёх серьёзных гипогликемических событиях [14].

Другие нежелательные реакции были редкими и одинаковыми по частоте между группами лечения. Общая переносимость репаглинида была такой же, как и у плацебо, за исключением гипогликемии, 29% пациентов в группе репаглинида и 30% в группе плацебо сообщили о нежелательных явлениях. Нежелательные явления, приведшие к отмене, были в основном незначительными и включали повышение активности печёночных ферментов; боль в животе, диспепсию или запор и отёк лица. Всего было зарегистрировано 12 серьёзных нежелательных явлений, у 2,6% больных при применении репаглинида и у 2,9% в группе плацебо [14].

При сравнительном анализе показано, что репаглинид и некоторые ПСМ приводят к одинаковой частоте гипогликемических симптомов (15% пациентов, получавших репаглинид, и 19% пациентов на фоне приёма глипизида или глибурида) [15, 16].

Меглитиниды не оказывают существенного влияния на массу тела [14-18]. Небольшое увеличение массы тела на 0,4 кг отмечалось у пациентов, получавших репаглинид, что существенно не отличалось от группы плацебо. Репаглинид в меньшей степени вызывал повышение массы тела, чем пиоглитазон, но больше, чем метформин.

Применение натеглинида у пожилых, ранее не получавших лечения, оказалось безопасным [19,

20]. Не было отмечено значительного увеличения частоты гипогликемии в зависимости от степени нарушения функции почек. Натеглинид хорошо переносился пациентами с почечной дисфункцией или находящимися на гемодиализе [20, 21].

Глиниды являются безопасными при дисфункции печени, но в редких случаях могут быть гепатотоксичными [21, 22].

Результаты проведенных исследований представляют больше сведений о негативном влиянии меглитинидов на частоту сердечно-сосудистых событий и гипогликемий как при СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска. Соответственно, данный класс препаратов не может быть рекомендован для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

Ингибиторы α -глюкозидазы

Среди спектра лекарственных препаратов клинически значимыми являются ингибиторы α -глюкозидазы. Этот класс сахароснижающих препаратов изучался с позиций кардиоваскулярной безопасности преимущественно у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

В одном из больших когортных исследований, в которое было включено 644792 больных с вновь выявленным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, 109139 пациентов получали акарбозу с целью коррекции углеводного обмена [23]. При 7-летнем наблюдении у 4,7% больных развились атеросклеротические сердечно-сосудистые события. За первый год наблюдения применение акарбозы привело к повышению риска сердечно-сосудистых событий на 19% в сравнении с группой контроля, в последующий год было отмечено их снижение на 30%, при дальнейшем наблюдении снижение составило 62% в сравнении с группой контроля (сахароснижающие препараты и/или диета). Кроме этого, была выявлена зависимость риска развития кардиальных событий от дозы акарбозы: средняя доза 54,751 мг и более обеспечивала снижение риска сердечно-сосудистых катастроф.

В другом когортном сравнительном наблюдательном исследовании оценивалось влияние акарбозы ($n = 17366$) и метформина ($n = 230023$) на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа с наличием кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе и без них как препаратов первой линии терапии [24].

Результаты исследования показали, что применение акарбозы ассоциировалось с более высоким риском любого кардиоваскулярного события (сердечной недостаточности, ишемического инсульта) в сравнении с приёмом метформина.

Кроме этого, имеются данные о том, что акарбоза, особенно у пожилых, может вызывать постпрандиальную гипотензию с рефлекторной тахикардией, что аргументирует возможное отрицательное значение для прогноза больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [25].

Однако в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 192 пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 65 лет показано, что монотерапия акарбозой контролировала уровень глюкозы в крови, при этом не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии и клинически значимых изменений жизненно важных показателей во время исследования [26]. Крупное пострегистрационное исследование подтвердило, что применение акарбозы является эффективным для контроля уровня глюкозы в крови у пожилых пациентов и безопасным, частота нежелательных реакций при применении акарбозы была низкой и не зависела от возраста [27].

Не наблюдалось существенной разницы в уровне альбумина в моче, функции β -клеток или чувствительности к инсулину по сравнению с плацебо на протяжении 3-летнего наблюдения. Гипогликемия является редким осложнением и в основном возникает при добавлении акарбозы к ПСМ или терапии инсулином [28, 29].

В плацебо-контролируемых исследованиях акарбоза не влияла на массу тела, но оказывала положительное влияние на массу тела по сравнению с ПСМ [30]. В объединённом анализе было выявлено уменьшение массы тела примерно на 1,9 кг у пациентов, получавших акарбозу, по сравнению с терапией ПСМ.

Наиболее распространёнными нежелательными реакциями, наблюдаемыми при применении акарбозы, являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая метеоризм, диарею и вздутие живота. В исследованиях III фазы частота данных симптомов составила 56-76% [31].

Кроме того, 24-недельное исследование 495 пациентов с СД из 7 европейских стран показало, что из пациентов, получавших акарбозу и сообщавших о метеоризме в течение первых 2 недель терапии, только около половины сообщали о метеоризме в течение последних 4 недель. На основании этого можно сделать вывод, что большинство НР со стороны ЖКТ становятся менее распространёнными по мере продолжения терапии [31].

12-недельное пострегистрационное наблюдательное исследование за 27803 пациентами с СД показало, что 13,7% сообщили о метеоризме и 2,2% сообщили о диарее, 83% пациентов не сообщили о каких-либо НР. Кроме того, 5-летнее исследование 1954 пациентов с СД показало, что НР

со стороны ЖКТ, связанные с акарбозой, были зарегистрированы только у 3,9% пациентов [31].

Частота встречаемости метеоризма составляла 37% согласно результатам проспективного многоцентрового открытого 28-недельного исследования PROTECT (англ. Precose Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapy»), проведённого в США и включившего 6142 пациента с СД 2-го типа [33].

Однако немаловажным является приверженность лечению. Акарбоза имеет низкий уровень комплаенса (применение у 49% пациентов после 1 года лечения), в основном из-за увеличения частоты симптомов со стороны ЖКТ в виде метеоризма (30 против 12%, $p < 0,00001$) и диареи (16 против 8%, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо [32, 34].

Применение акарбозы связано с редкими случаями гепатотоксичности [35] и повышением уровня печёночных ферментов [36], однако эти данные не были подтверждены в крупных исследованиях.

Долгосрочная безопасность акарбозы была продемонстрирована в плацебо-контролируемых и в пострегистрационных наблюдательных исследованиях. В рандомизированном двойном слепом исследовании UKPDS применение акарбозы в сочетании с другими сахароснижающими препаратами показало хороший профиль безопасности в течение 3 лет [32].

По данным Росздравнадзора за 2020-2021 гг., всего зафиксировано на территории Российской Федерации и поступило в базу данных фармаконадзора в общей сложности 95 758 сообщений о нежелательных реакциях (2021 г. — 35 384 сообщения, 2022 г. — 60 374 сообщения).

На группу гипогликемических препаратов, за исключением инсулинов, поступили 504 сообщения о развитии НР: в 2020 году — 299 сообщений о развитии НР, в 2021 году — 205 сообщений о развитии НР.

Наибольшее количество НР было зарегистрировано на метформин. 212 реакций поступило при применении препарата в виде монотерапии. Реакции выражались в основном в виде диареи, тошноты, рвоты, местных аллергических реакций, головокружения и возможной неэффективности лекарственного препарата. Полученные данные согласуются с данными в клинических исследованиях, поскольку НР со стороны ЖКТ встречаются достаточно часто при применении данного класса препаратов.

На ПСМ второго поколения поступили в базу данных фармаконадзора 120 нежелательных реакций. Наиболее часто НР отмечались при использовании гликлазида (104 реакции). Отмечались аллергические реакции в виде зуда и сыпи, крапивницы, а также возможная неэффективность лекарственного препарата, тошнота и головокружение.

А также была получена информация о 16 нежелательных реакций на другой представитель этого класса — глимепирид. Поступили схожие реакции в виде зуда, крапивницы и возможной неэффективности лекарственного препарата, а также случаи гипергликемии.

Заключение

Сахарный диабет является хроническим прогрессирующим заболеванием с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений в виде ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронического окклюзивного заболевания артерий нижних конечностей, вплоть до гангрены, а также хронического нарушения мозгового кровообращения и в конечном итоге инсульта. Макрососудистые осложнения при СД развиваются гораздо раньше, чем микрососудистые, и являются причиной смерти у 75-80% больных.

Безопасность проводимой сахароснижающей терапии базируется на стабилизации её кардиоваскулярного эффекта. Независимым фактором роста показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД считаются также колебания уровня гликемии в сторону не только высоких, но и более низких значений.

Согласно результатам проведённых клинических исследований применение препаратов сульфонилмочевины (за исключением гликлазида), меглитинидов, а также ингибиторов α — глюкозидаз (акарбоза) не рекомендуется у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска для лечения СД 2-го типа ввиду наличия доказательств неблагоприятного влияния на прогноз либо наличия противоречивых данных или из-за отсутствия достаточных аргументов кардиоваскулярной безопасности препаратов. Тиазолидиндионы также не рекомендуется использовать для лечения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков хронической сердечной недостаточности или высокого риска её развития.

Метформин остаётся предпочтительным средством начальной терапии при хорошей переносимости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие автора

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Горелов К. В. — участие в разработке концепции, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., проф., академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

e-mail: al460935@yandex.ru

Горелов Кирилл Витальевич — зам. начальника управления — начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

e-mail: kirillgorelov@gmail.com

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

e-mail: julia3111@mail.ru

Литература/References

1. Вербовой А. Ф., Барабанова Н. А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(4):3-6.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the text of the manuscript, participation in editing the text of the manuscript; Gorelov KV — participation in the development of the concept, participation in editing the text of the manuscript; Rybachkova YuV — collection of literature data, writing the text of the manuscript, work with literature sources, analysis and interpretation of the data obtained.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Khokhlov Alexander L. — Doctor of Medical Sciences, Prof., academician of the RAS, head. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

e-mail: al460935@yandex.ru

Gorelov Kirill V. — Deputy. Head of Department — Head of the Department for the Organization of Pharmacovigilance of the Department for the Organization of State Control of the Quality of Medical Products of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor)

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

e-mail: kirillgorelov@gmail.com

Rybachkova Juliya V. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

e-mail: julia3111@mail.ru

[Verbovoy AF, Barabanova NA. Pharmacoeconomic analysis of outpatient therapy for type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(4):3-6. (In Russ.)].

2. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Petrov VI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in real medical practice: a master class. M.: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.)].
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.* 1998;317:703-13.
4. Control Group, Turnbull FM, Abraira C et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007 Sep 18;147 (6):386-99. doi: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00178. Epub 2007 Jul 16. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2007 Dec 18;147(12):887. PMID: 17638715.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 — Year Follow — up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1577-89.
7. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD002967. [PMID: 12804446].
8. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26 (11):2983-9. doi: 10.2337/diacare.26.11.2983. PMID: 14578227.
9. Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, et al. Pioglitazone utilization and congestive heart failure among diabetic patients initiating new diabetes therapies. Presented by Karter AJ at: The American Diabetes Association and American Heart Associations» Working Group on Glitazones and Heart Disease; July 2002; Chicago, Ill.
10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus al. statement from the American Heart Association and American Diabetes Association: October 7, 2003. *Circulation.* 2003; Care108:2941-8. 2001;24:973.
11. O»Riordan M. ADOPT Analysis Shows Rosiglitazone Increases Risk of Fracture in Women. *Heartwire.* 2007. © 2007 Medscape
12. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nationwide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:41. doi: 10.1186/s12933-016-0350-4
13. Jovanovic L, Dailey G III, Huang WC, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:49-57. [PubMed: 10631622].
14. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:11-5. [PubMed: 11194214].
15. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, et al. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med.* 2001;18:395-401. [PubMed: 11472451].
16. Marbury T, Huang WC, Strange P, et al. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:155-66. [PubMed: 10369424].
17. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:119-24. [PubMed: 10333912].
18. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;63:127-34. [PubMed: 14739053].
19. Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, et al. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment-naive elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:652-60. [PubMed: 17941876].
20. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:2075-80. [PubMed: 12832316].
21. Devineni D, Walter YH, Smith HT, et al. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:163-70. [PubMed: 12616669].
22. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, et al. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:634-40. [PubMed: 10868314].
23. Chen JM, Chang CW, Lin YC, Horng JT, Sheu WH. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study. *J Diabetes Res.* 2014;2014:812628. doi: 10.1155/2014/812628
24. Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS. Cardiovascular risk associated with

- acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100 (3):1121-9. doi: 10.1210/jc.2014-2443
25. Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The alpha (α) — glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66 (8):917-24. doi: 10.1093/gerona/qlr086
26. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, Leiter LA, Maheux P, Tessier D, Wolever TM, Gerstein H, Rodger NW, Dornan JM, Murphy LJ, Rabasa-Lhoret R, Meneilly GS. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:37-42. doi: 10.1016/S0168-8227 (02) 00176-6
27. Spengler M, Schmitz H, Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus. *Clin Drug Invest.* 2005;25:651-9. doi: 10.2165/00044011-200525100-00004
28. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen study. *Diabetes Care.* 1994;17:561-6. [PubMed: 8082525].
29. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:928-35. [PubMed: 7734015].
30. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD003639. [PubMed: 15846673].
31. Laube H. Акарбоза: обновление её терапевтического применения при лечении диабета. *Clin Drug Invest.* 2002;22:141-56. doi: 10.2165/00044011-200222030-00001
32. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960-4. doi: 10.2337/diacare.22.6.960
33. Buse J, Hart K, Minasi L. The PROTECT Study: final results of a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes. Precose Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapies. *Clin Ther.* 1998;20:257-69.
34. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1994;154:2442-8. [PubMed: 7979840].
35. Gentile S, Turco S, Guarino G, Sasso FC, Torrella R. Aminotransferase activity and acarbose treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1217-8. doi: 10.2337/diacare.22.7.1217
36. Hollander P. Safety profile of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor. *Drugs.* 1992;44 (Suppl 3): 47-53. 