

## Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек

К.м.н. Н.П. ТРУБИЦЫНА<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. СЕВЕРИНА<sup>1</sup>, д.м.н. М.Ш. ШАМХАЛОВА<sup>1</sup>,  
член-корр. РАН М.В. ШЕСТАКОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Частота сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) неуклонно нарастает во всем мире. Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД. Однако на поздних стадиях ХБП компенсация углеводного обмена крайне затруднена из-за высокого риска гипогликемий вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции инсулина, антигипогликемических агентов и их метаболитов, недостаточности значений HbA<sub>1c</sub> при развивающейся анемии. Таким образом, требуется большая осторожность и индивидуальный подход при выборе и интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД. Препараты инкретинового ряда заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД 2-го типа (СД2). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность как у лиц с нормальной функцией почек, так и у пациентов с ХБП.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, инкретиновая терапия, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

## Novel approaches of glucose-lowering therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease

N.P. TRUBITSYNA, A.S. SEVERINA, M.SH. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Frequency of the diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) steadily increases around the world. Compensation of a carbohydrate metabolism plays a key role in prevention of development and progressing of CKD in patients with DM, that was proved in the largest researches. However at later stages of CKD compensation of a carbohydrate metabolism is extremely complicated because of high risk of hypoglycemia due to decrease in a renal gluconeogenesis, insulin and anti-hyperglycemic agents cumulation, inadequate level of glycated hemoglobin due to nephrogenic anemia. Thus, great care and an individual approach in choosing and intensification of hypoglycemic therapy are required in patients with diabetes. Incretin drugs have taken a worthy place in the international and national guidelines for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) showed a favorable efficacy and safety profile in patients with normal renal function and patients with CKD.

*Keywords:* type 2 diabetes, chronic kidney disease, incretin system, inhibitors of dipeptidyl peptidase 4.

doi: 10.14341/probl201561636-43

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2-го типа (СД2), с хронической болезнью почек (ХБП) — один из самых серьезных вызовов для современной медицины. Выживаемость и качество жизни больных СД, начиная с ранних стадий диабетической нефропатии (ДН) и при ее прогрессировании до терминальной стадии, остаются ниже, чем при других нозологических группах. ХБП — наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся более 3 мес вне зависимости от первичного диагноза [1]. ДН — специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ) — диализа или трансплантации. Во мно-

гих развитых странах (США, Япония, Германия) ДН занимает лидирующее место в структуре диализной службы (35—40%) [2]. В РФ, по данным Российского регистра заместительной почечной терапии, каждый восьмой пациент на гемодиализе и каждый пятый на перитонеальном диализе — пациент с СД [3]. Даже при своевременно начатой ЗПТ, выживаемость и качество жизни больных остаются

### Сведения об авторах:

*Трубицына Наталья Петровна* — к.м.н., н.с. отд. диабетической нефропатии и гемодиализа, Институт диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России;

e-mail: Trubicina@mail.ru

*Северина Анастасия Сергеевна* — к.м.н., ст.н.с. отд. диабетической нефропатии и гемодиализа, Институт диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России;

*Шамхалова Минара Шамхаловна* — д.м.н., зав. отд. диабетической нефропатии и гемодиализа, Институт диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России;

*Шестакова Марина Владимировна* — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, директор Института диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России

низкими, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в развитии и прогрессировании ХБП.

Снижение почечной функции у больных СД увеличивает и без того высокий риск сердечно-сосудистой патологии из-за активации нетрадиционных факторов риска, таких как альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др.

Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД, что убедительно доказано в крупнейших исследованиях [4–6]. Однако на выраженных стадиях ХБП компенсация углеводного обмена крайне затруднена из-за высокого риска гипогликемий вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции инсулина, антигипогликемических агентов и их метаболитов, недостоверности значений гликированного гемоглобина при развивающейся анемии. Таким образом, при выборе и интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД требуются большая осторожность и индивидуальный подход.

Необходимо учитывать ассоциированные с ХБП изменения фармакокинетики препаратов, обусловленные нарушениями:

- абсорбции [уремический гастрит, применение препаратов с антацидным эффектом (фосфатбиндеры, ингибиторы протонной помпы), гастропарез, нарушение всасывания в кишечнике при нефротическом синдроме];
- распределения (зависимость от объема внеклеточной жидкости, гипоальбуминемии, воспаления, сдвига рН крови, влияния уремических токсинов, нарушений функции печени);
- метаболизма (увеличение периода полураспада, даже для препаратов без почечной экскреции, за счет модуляции активности цитохромов, гликопротеина Р, анион-транспортирующего полипептида);
- экскреции (изменение клиренса препарата пропорционально снижению СКФ).

Инсулинотерапия, как наиболее эффективный метод лечения, обеспечивает наибольшее снижение уровня  $HbA_{1c}$ . На 4–5-й стадии ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопроteinемией, что требует соответствующего снижения дозы гормона. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся в частности нераспознаваемым гипогликемией. Меньше внимания уделяется возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

По последним международным и российским алгоритмам, сахароснижающим препаратом выбора при СД2 является метформин [7, 8]. Его отличают низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на массу тела, потенциальный кардиопротективный эффект. Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [9], противопоказанием к его назначению является снижение СКФ до  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Современные международные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая его назначение лицам с ХБП 3-й стадии, но с учетом других ограничений (анемия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и необходимости соответствующей редуции дозы, а также мониторинга функции почек. Необходимо отметить, что на стадии ХБП 3б инициировать терапию метформином не рекомендуется.

Большая часть препаратов сульфонилмочевины может применяться при ХБП (гликлазид, глимеперид, гликвидон). Исключением является глибенкламид, который противопоказан при СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, особенно у пожилых пациентов. Однако пациентам с ХБП 3–4-й стадии производные сульфонилмочевины должны назначаться с осторожностью и в редуцированной дозе из-за высокого риска гипогликемий вследствие сниженного почечного выведения и замедленного метаболизма.

Репаглинид — представитель группы глинидов, метаболизируется в основном в печени и также не противопоказан пациентам с ХБП, включая находящихся на диализе.

Тиазолиндионы не только являются сентетайзерами инсулина, но и обладают прямым подоцитопротективным эффектом, не зависящим от уровня гликемии [10]. Однако увеличение массы тела и задержка жидкости, сопровождающаяся отеками (вследствие периферической вазодилатации) и увеличением сосудистой проницаемости (вследствие повышения активности NO-синтазы и продукции VEGF), нарастанием сердечной недостаточности, часто сочетающейся с почечной патологией, и повышением риска остеопороза, значительно сужают показания к их применению. Особую осторожность следует соблюдать у лиц с СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В ряде новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, необходимо отметить глифлозины — ингибиторы котранспортера натрия-глюкозы типа 2 (SGLT2). Применение этих препаратов сопровождается усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления за счет вероятного повышения эффективности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижением массы тела за счет усиления глюкозурии [11]. Наряду с вы-

раженным сахароснижающим действием, эти препараты вызывают ряд побочных эффектов, осложняющих их применение (прежде всего генитальные микозы и инфекции нижних мочевых путей), нежелательных явлений, связанных с осмотическим диурезом и со сниженным объемом циркулирующей крови [12]. На моделях СД у грызунов показано, что ингибирование SGLT2 приводит к усилению канальцево-клубочковой обратной связи и снижению давления в клубочках почек, что несколько отличается от эффектов ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Эти эффекты могли бы уменьшать выраженность альбуминурии [13, 14]. Однако препараты данной группы противопоказаны пациентам с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени.

Препараты инкретинового ряда хорошо зарекомендовали себя в качестве средств метаболического контроля в комплексной терапии пациентов с СД2, в том числе с ХБП, благодаря улучшению функции  $\beta$ -клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина, нормализации глюкозозависимой секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Рецепторы ДПП-4 и ГПП-1 экспрессируются практически во всех ключевых органах и системах организма, что и определяет эффективность и область применения препаратов, широко используемых в последнее время [15]. Экспрессия рецепторов в сосудах, клубочках и проксимальных канальцах почек ответственна за модуляцию гомеостаза натрия и воды, определяющую диуретический и натрийуретический эффекты активации ГПП-1 (рис. 1).

Субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами — BNP, NPY, PYY, SDF-1 $\alpha$ , что открывает новые перспективы их применения. Исследования почечной ткани нокаутированных по ДПП-4 мышей способствовали идентификации 10 пептидов, регулируемых этим ферментом (включая меприн- $\beta$ ) и вовлеченных в патогенез почечных повреждений. Немаловажно, что ДПП-4 в почках участвует в катаболизме пролинсодержащих экстрацеллюлярных протеинов, а ингибирование этого фермента влияет на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса [16].

Кроме того, имеются экспериментальные и клинические свидетельства снижения альбуминурии и замедления развития гломерулосклероза. Редукция структурных изменений может быть следствием ингибирования повреждения подоцитов, миофиброblastной трансформации канальцев, ослабления воспалительных реакций и оксидативного стресса. Эти данные позволяют говорить о нефропротективном действии инкретиновых препаратов и возможности с их помощью предотвращать прогрессирование почечной дисфункции.

Препараты инкретинового ряда заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек [17]. Применение препаратов инкретинового ряда при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП [18]. В таблице представлены рекомендации по назначению препаратов инкретинового ряда в зависимости от СКФ.

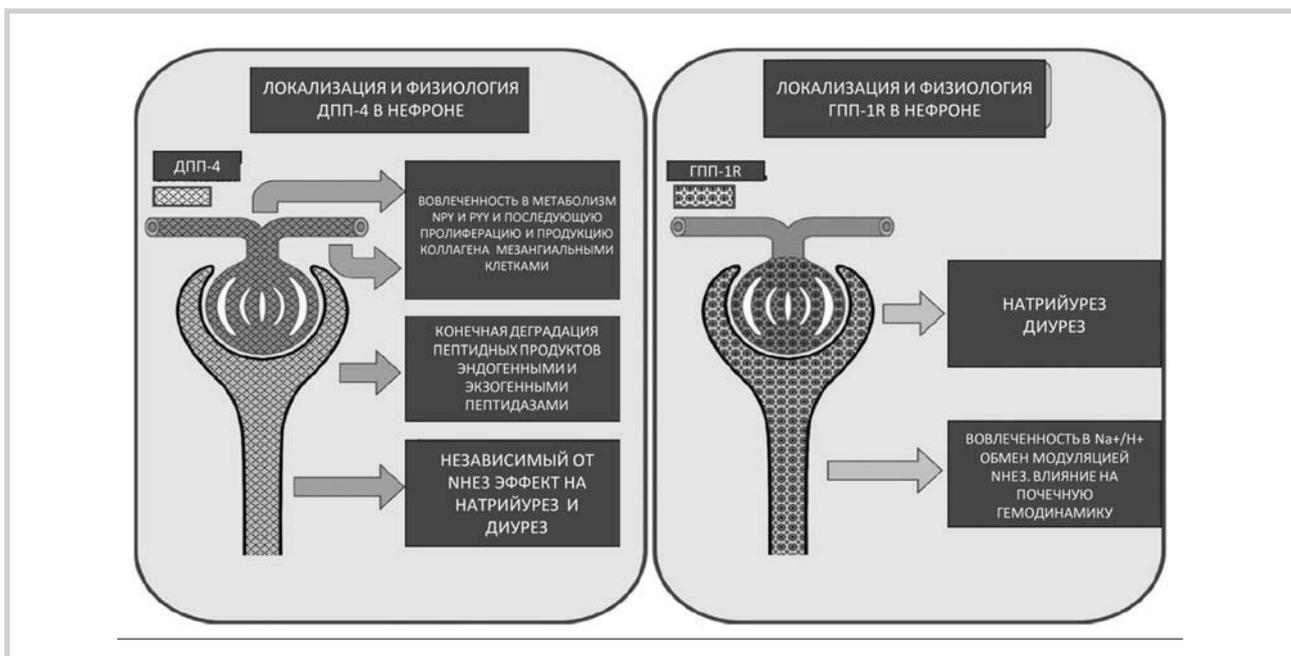


Рис. 1. Локализация и физиология рецепторов ДПП-4 и ГПП-1 в нефроне [15].

## Рекомендации по титрации доз агонистов инкретинов

Препарат	СКФ >60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Ингибиторы ДПП-4			
Ситаглиптин	100 мг в день	Без изменений	Коррекция дозы
Вилдаглиптин	50 мг 2 раза	Без изменений	Коррекция дозы
Линаглиптин	5 мг в день	Без изменений	Без изменений
Саксаглиптин	5 мг в день	Без изменений	Коррекция дозы
Алоглиптин	25 мг в день	Без изменений	Противопоказан
Агонисты рецепторов ГПП-1			
Экзенатид	5–10 мкг 2 раза в день	Осторожно	Не рекомендуется
Экзенатид	2 мг 1 раз в неделю	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Лираглутид	1,2–1,8 мг в день	Осторожно	Не рекомендуется
Ликсизенатид	20 мкг в день	Осторожно	Не рекомендуется

Препараты, относящиеся к группе агонистов рецепторов ГПП-1 (АРГПП-1), представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные ГПП-1, обладающие всем спектром эффектов этого гормона. Применение АРГПП-1, особенно эксенатида, у пациентов с ХБП может усугублять имеющиеся гастроинтестинальные нарушения (гастропарез, энтеропатию). Требуется осторожное назначение эксенатида при СКФ, равной 30–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> эксенатид противопоказан. Назначение эксенатида пациентам с СД2, получающим комбинацию ингибиторов АПФ и диуретиков (необходимая нефропротективная терапия при ХБП) требует особой осторожности ввиду возможного усугубления почечной дисфункции. Применение другого АРГПП-1 — лираглутида, у лиц с ХБП, находящихся на перитонеальном диализе, не увеличивало риск побочных эффектов [19]. Результаты 26-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования LIRA-RENAL, включавшего 279 пациентов с СД2 и умеренным снижением функции почек (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) показали, что применение лираглутида в дозе 1,8 мг на фоне текущей сахароснижающей терапии (пероральные сахароснижающие препараты, базальный или смешанный инсулин) значимо снижало уровень HbA<sub>1c</sub>, гликемию натощак и массу тела. Примечательно, что почечная функция при этом оставалась стабильной [20].

Опубликованные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ингибиторов ДПП-4 как в виде монотерапии, так и при присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц, находящихся на диализе).

Ситаглиптин — первый одобренный к применению ингибитор ДПП-4. Около 87% препарата выводится в неизменном виде с мочой. В настоящее время ситаглиптин разрешен к применению при любой степени ХБП при условии коррекции дозы. Интересны результаты 54-недельного рандомизи-

рованного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [21, 22]. Ситаглиптин или глипизид назначали больным с СД2 и почечной патологией (СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). К концу исследования СКФ, альбуминурия, уровни HbA<sub>1c</sub> и гликемия натощак в обеих группах были сопоставимыми, но частота гипогликемий и масса тела пациентов в группе глипизида оказались выше, чем в группе ситаглиптина.

Саксаглиптин — высокоэффективный, селективный, обратимый ингибитор ДПП-4. Около 60% препарата экскретируется через почки (в неизменном виде 24% и в виде активных метаболитов 36%). Метаболизм саксаглиптина протекает в основном с участием цитохрома P450 3A4/5 (CYP 3A4/5) с образованием соединения, ингибирующее ДПП-4, действие которого в 2 раза уступает действию исходного вещества. Это требует осторожности при назначении саксаглиптина больным с терминальной почечной недостаточностью, получающим ингибиторы (кетоконазол, циметидин) или активаторы (рифампин) CYP 3A. Применение саксаглиптина у лиц с СКФ 50–80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не требует коррекции дозы препарата. При СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дозу саксаглиптина необходимо снижать до 2,5 мг/сут [23].

Линаглиптин — высокоселективный ингибитор ДПП-4. Фармакокинетика линаглиптина не зависит от функции почек. Препарат экскретируется преимущественно с желчью через кишечник. Предварительные исследования показали высокую эффективность линаглиптина у больных СД2 с почечной недостаточностью, отсутствие нефротоксичности при его назначении в полной терапевтической дозе пациентам с 1–4-й стадией ХБП [24]. Объединенный анализ 4 клинических исследований линаглиптина, включавших пациентов СД2 с микро- и макроальбуминурией, показал значимое снижение альбуминурии через 24 нед по сравнению с группой плацебо [25]. С учетом полученных данных был проведен метаанализ 13 рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований

длительностью не менее 12 нед на фоне терапии линаглиптином, призванный оценить почечную безопасность и исходы при лечении препаратом. Комбинированная почечная конечная точка, а именно новый случай: микро- и макроальбуминурии, ХБП, прогрессирование ХБП, острая почечная недостаточность, смерть по любой причине значимо чаще достигалась в группе плацебо. Было показано достоверное снижение риска развития всех почечных событий по отдельности. Основной вклад в такой результат внесло снижение альбуминурии [26].

Вилдаглиптин — мощный селективный пероральным ингибитор ДПП-4. Почечная экскреция вилдаглиптина составляет 85%, при этом в неизменном виде выводится 25% препарата, остальное — в виде неактивных метаболитов [27]. Экспозиция препарата в плазме у больных с тяжелой почечной недостаточностью повышается всего лишь в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами, а  $St_{ax}$  практически не изменяется. Перед выведением вилдаглиптин практически полностью метаболизируется четырьмя основными путями, не затрагивая систему цитохромов (CYP), что исключает взаимодействие с препаратами-ингибиторами или индукторами системы цитохрома P450 [28]. Согласно инструкции, при СКФ  $>50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препарат назначается без изменения дозы.

По данным крупного метаанализа, включавшего 38 исследований II и III фазы длительностью от 12 до 104 нед по оценке безопасности терапии вилдаглиптином (50 или 100 мг ежедневно) в сравнении с плацебо и другой активной терапией у 8000 больных СД2 [29] были получены свидетельства безопасности терапии вилдаглиптином у пациентов с СД2 и почечной дисфункцией. Число нежелательных (включая серьезные) явлений у этих пациентов оказалось сравнимым с таковым у пациентов с нормальной функцией почек на фоне приема вилдаглиптина 50 мг 1 или 2 раза в сутки и на фоне приема препаратов сравнения.

В 2011 г. японскими исследователями проведено открытое 24-недельное проспективное контролируемое многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии вилдаглиптином у пациентов с СД2 и терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [30]. В исследование был включен 51 пациент, получающий лечение диетой или пероральными сахароснижающими препаратами (глиниды и/или ингибиторы альфа-глюкозидазы) без инсулина. Участники исследования были распределены на группу вилдаглиптина ( $n=30$ ) и контрольную группу ( $n=21$ ) с сохранением текущей терапии у всех пациентов. Вилдаглиптин назначался в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед, далее доза препарата постепенно удваивалась, если не

удавалось достичь целевых значений  $HbA_{1c}$  или гликированного альбумина. Средняя окончательная доза вилдаглиптина составила  $80 \pm 5$  мг/сут. Через 24 нед в группе вилдаглиптина уровень  $HbA_{1c}$  снизился с 6,7 до 6,1%; средний уровень гликированного альбумина — с 24,5 до 20,5% ( $p < 0,0001$ ). В группе контроля значимых изменений этих показателей выявлено не было.

Наиболее крупное исследование по оценке терапии ИДПП-4 у пациентов с ХБП было проведено Lukashevich V. и соавт. Целью исследования было оценить безопасность и переносимость вилдаглиптина 50 мг/сут при добавлении к текущей терапии, в сравнении плацебо у пациентов с СД 2 типа и ХПН средней или тяжелой степени. По окончании 24 нед лечения и последующего наблюдения в течение 28 нед не наблюдалось ухудшения функции почек на фоне терапии вилдаглиптином ( $n=286$ ) независимо от исходной степени ХБП. Вилдаглиптин обеспечивал значимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов со средней (-0,57%) и тяжелой (-0,81%) ХБП с низким риском развития гипогликемий. У пациентов с ХПН средней тяжести гипогликемические состояния отмечались у 26% больных в группе вилдаглиптина и 16,9% в группе плацебо, при этом у пациентов с тяжелой ХПН число гипогликемий между группами существенно не различалось и составило 18,1% против 17,2% для вилдаглиптина и плацебо соответственно. Риск тяжелых гипогликемий был незначительным в обеих группах. Следует отметить, что пациенты с нарушением функции почек подвержены более высокому риску гипогликемических состояний вследствие сниженного клиренса креатинина, кроме того, большинство пациентов, включенных в исследование, находились на различных режимах инсулинотерапии. В целом безопасность и переносимость терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки оставалась сравнимой с плацебо. Частота всех нежелательных явлений в группе вилдаглиптина и плацебо не отличалась существенно в зависимости от выраженности почечной дисфункции [31].

Динамика средних значений  $HbA_{1c}$  в течение 52 нед наблюдения в группе вилдаглиптина и плацебо.

Ингибиторы ДПП-4 могут успешно применяться у пожилых пациентов благодаря благоприятному профилю безопасности. В проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 105 пациентов с СД2 ХБП III—V стадии в возрасте старше 75 лет (средний возраст — 78 лет, СКФ — 35,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, большинство пациентов имели тяжелую кардиоваскулярную патологию в анамнезе) добавление вилдаглиптина к проводимой сахароснижающей терапии показало значительную эффективность к концу исследования. Так к 24 нед приема препарата в группе вилдаглиптина снижение уровня гликированного гемо-

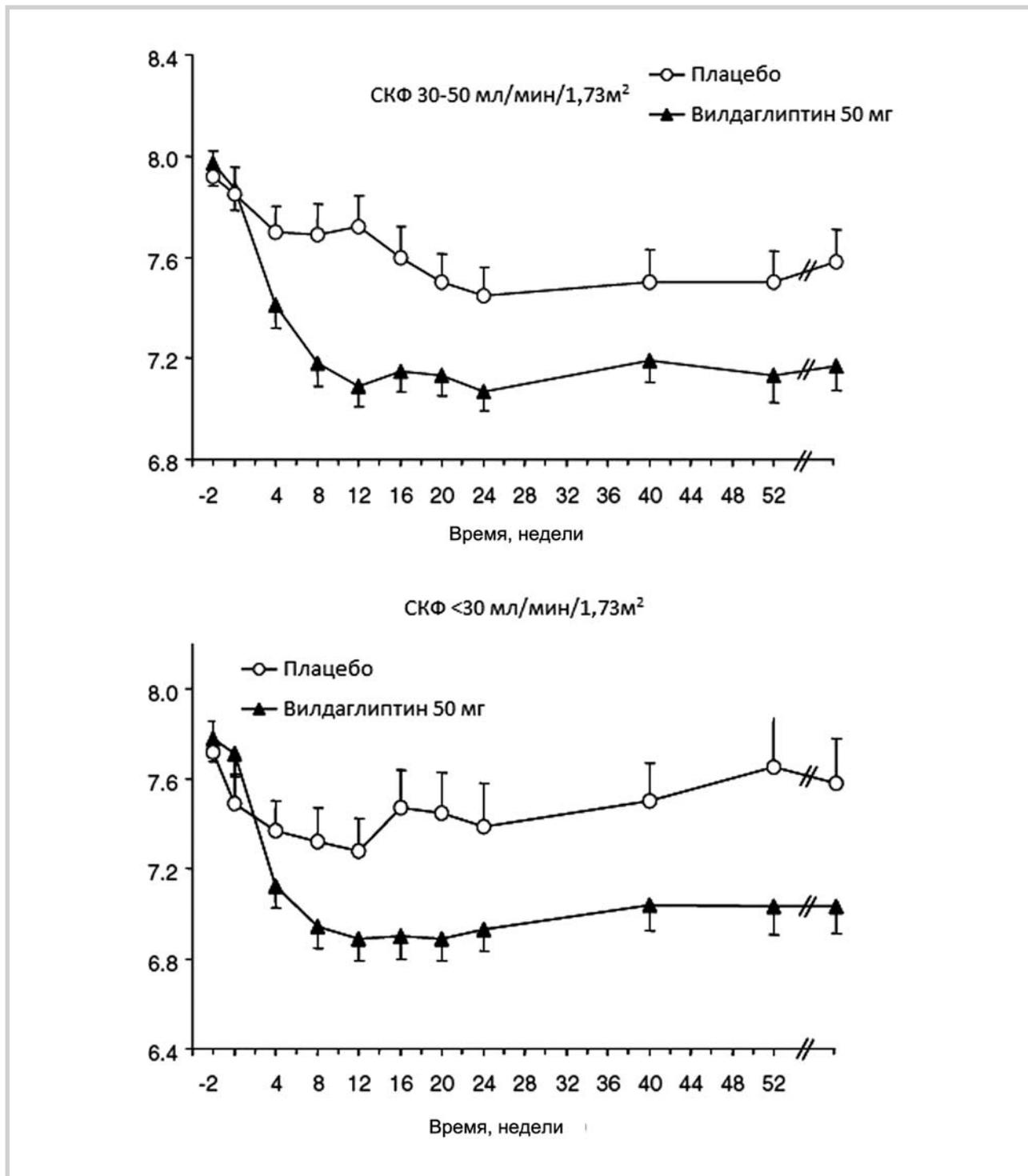


Рис. 2. Динамика средних значений HbA<sub>1c</sub> в течение 52 нед наблюдения в группе вилдаглиптина и плацебо.

глубина достигло  $-1\% \pm 0,2\%$ , а в группе плацебо  $-0,2\% \pm 0,2\%$  ( $p < 0,0001$ ) [33].

Поскольку вилдаглиптин выводится через почки на 23% в неизменном виде и на 77% — в виде неактивных метаболитов, кратность приема вилдаглиптина при средней ( $30 \leq \text{СКФ} < 50$  мл/мин/) и тяжелой ХБП ( $\text{СКФ} < 30$  мл/мин/) необходимо

уменьшить до 50 мг в сутки, что обусловлено с увеличением периода полувыведения препарата. Снижения эффективности препарата при этом не наблюдается.

Следует особо отметить взаимоотношения иммуносупрессивной терапии и свойств вилдаглиптина. Перед выведением вилдаглиптин практически

полностью метаболизируется, не затрагивая систему цитохромов (СУР), что исключает взаимодействие с препаратами-ингибиторами или индукторами системы цитохрома Р450, что позволяет применять препарат при пострасплатационном диабете. В исследовании 509 пациентов после трансплантации почки по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у 63 был выявлен пострасплатационный СД (ПТСД), из них 32 пациента были включены в двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование 2 фазы по оценке безопасности и эффективности применения видаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки. Через 3 мес лечения в группе видаглиптина отмечалось статистически значимое снижение уровня глюкозы при проведении ПГТТ через 2 часа после нагрузки и уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой плацебо (видаглиптин:  $HbA_{1c}$  6,1%, глюкоза через 2 ч после ПГТТ — 10,1 ммоль/л, плацебо:  $HbA_{1c}$  6,5%, глюкоза через 2 ч после ПГТТ — 12,8 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), что позволяет рассматривать видаглиптин

в качестве эффективной и безопасной терапии в группе пациентов с ПТСД [33].

Таким образом, препараты инкретинового ряда решают непростую задачу выбора оптимальных сахароснижающих средств при развитии почечной патологии. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 как в монотерапии так и в комбинации с другими ПССП или инсулином, у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам, а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий. Принимая во внимание все вышесказанное, в настоящее время ИДПП-4 могут рассматриваться в качестве препаратов выбора терапии СД у всех групп пациентов, в том числе и со сниженной функцией почек.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. — М.: МИА, 2009. — 482 с. [Shetakova MV, Dedov II. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease*. Moscow: MIA; 2009. 482 p. (in Russ.)]
- United States Renal Data System, USRDS 2014. Annual Data Report.
- Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в российской федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. часть первая). // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 1. - №16 — С. 13-110. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis*. 2014;1(16):13-110. (in Russ.)]
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- UK 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). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6.
- Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. - №1 — С. 5-23. [Dedov II, Shetakova MV, Ametov AS, et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):5-23. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM201515-23
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. - 2015. — Т. 18. - №1S - С. 1-112. [Dedov II, Shetakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shetakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM20151S1-112.
- Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, et al. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int*. 2007;71(12):1232-1239. doi: 10.1038/sj.ki.5002248.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-531. doi: 10.1210/er.2010-0029.
- Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-2592. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):104-112. doi: 10.1681/ASN.2010030246.

14. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(5):306-323. doi: 10.1177/1479164114542802.
15. von Websky K, Reichetzeder C, Hocher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(1):54-60. doi: 10.1097/01.mnh.0000437542.77175.a0.
16. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent Derivatives of Glucagon-like Peptide-1 with Pharmacokinetic Properties Suitable for Once Daily Administration. *J Med Chem.* 2000;43(9):1664-1669. doi: 10.1021/jm9909645.
17. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKCbeta activation in diabetes. *Diabetes.* 2012;61(11):2967-2979. doi: 10.2337/db11-1824.
18. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(2):88-103. doi: 10.1038/nrneph.2013.272.
19. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012;34(6):1247-1258 e1222. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
20. Davies M, Atkin S, Bain SC, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide vs. Placebo as Add-on to Existing Diabetes Medication in Subjects with Type 2 Diabetes (T2DM) and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL). Paper presented at: Diabetes 2014.
21. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ.* 2013;346:f2267. doi: 10.1136/bmj.f2267.
22. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(7):545-555. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
23. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(6):523-532. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
24. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(\*). *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):939-946. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01458.x.
25. Cooper M, Von Eynatten M, Emsler A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes with or without renal impairment: results from a global Phase 3 program. *71th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California.* 2011.
26. Sloan L, Newman J, Sauce C, et al. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with severe renal impairment. *Diabetes.* 2011;60(Suppl 1):a114.
27. He H, Tran P, Yin H, et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Disposition.* 2008;37(3):536-544. doi: 10.1124/dmd.108.023010.
28. Dejager S, Razac S, Foley J, Schweizer A. Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-dose Study. *Horm Metab Res.* 2007;39(3):218-223. doi: 10.1055/s-2007-970422.
29. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(6):495-509. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01214.x.
30. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J.* 2011;58(11):979-987. doi: 10.1507/endocrj.EJ11-0025.
31. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):947-954. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.
32. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther.* 2013;4(2):257-267. doi: 10.1007/s13300-013-0027-x.
33. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014;14(1):115-123. doi: 10.1111/ajt.12518.