



Вилдаглиптин: десять лет на службе пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Путь открытий, инноваций и успеха в клинической практике

© Т.Ю. Демидова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой многофакторную полиорганную патологию. За последние 10 лет с появлением новых терапевтических возможностей, способствовавших, в частности, развитию фундаментальных исследований в области сахарного диабета, фокус терапии СД2 сменился с глюкоцентрического на целостный патофизиологический подход, основанный на управлении ключевыми патогенетическими процессами развития и прогрессирования заболевания. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) обладают глюкозозависимым механизмом действия, который опосредован улучшением баланса инкретиновых гормонов. Плейотропные эффекты иДПП-4 (за счет свойств инкретиновых гормонов и прямого действия препаратов) включают благоприятные сдвиги во многих метаболических процессах при СД2. иДПП-4 эффективно контролируют гликемию, безопасны и не вызывают гипогликемии и увеличения массы тела. Представлен обзор эффектов вилдаглиптина, первого из разработанных иДПП-4, при его применении в различных клинических условиях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ингибиторы дипептидилпептидазы-4; вилдаглиптин; гликированный гемоглобин; эффективность; безопасность.

Vildagliptin: ten years in the service for type 2 diabetes mellitus patients. The journey of discovery, innovation and success in clinical practice

© Tatiana Yu. Demidova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus is a multifactorial multiorgan disease. Over the last decade, the implementation of brand-new therapeutic opportunities led to tremendous rise of research studies in the field of diabetes as well as to shift in priorities of the management of patients with type 2 diabetes from a glucocentric approach and towards holistic control of the key underlying pathophysiological processes of the disease development and progression. The use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors shows good glycemic control because of physiological glucose — dependent mechanism of action mediated with the improvement of incretin hormones effects. Moreover, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have a wide range of pleiotropic effects owing to additional properties of incretins and inhibition of dipeptidyl peptidase enzymatic activity, which leads to beneficial impact on metabolic and pathogenetic processes of type 2 diabetes mellitus. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are effective drugs with good safety profile as for risks related to type 2 diabetes and have no limitative disadvantages such as hypoglycemia and weight gain. This publication reviews vildagliptin, the first developed dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, with an emphasis on its use in different clinical settings of diabetes management.

Keywords: diabetes mellitus; type 2; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; vildagliptin; haemoglobin a; glycated; effectiveness; safety.

До XX века в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) использовали производные сульфонилмочевины (ПСМ) и бигуаниды (метформин); их механизм действия долго оставался неясным [1]. Открытие в 80–90-е годы особенностей деградации инкретинов и их влияния на секрецию инсулина у человека способствовало поиску препаратов, влияющих на это звено регуляции углеводного обмена. В 1998 г. был открыт первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — вилдаглиптин, названный в честь Эдвина Б. Виллхауэра [2, 3], обнаружившего эту молекулу. После успешного завершения клинических исследований вилдаглиптин был впервые зарегистрирован в 2007 г. В России препарат зарегистрирован в 2008 г. Наряду с другими представителями класса

иДПП-4 вилдаглиптин сыграл ключевую роль в изменении парадигмы терапии СД2 с симптоматического снижения уровня глюкозы на патофизиологический подход [4, 5].

Фармакологические свойства

Инкретины — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — гормоны кишечника, участвующие в гомеостазе углеводов. Они вызывают инсулино- и глюкагонотропный эффект.

Основное действие этих гормонов (инкретиновый эффект) — увеличение глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками (инсулиноотропный эф-

фект) при приеме пищи. В норме вклад инкретинового эффекта в постпрандиальный подъем уровня инсулина составляет 50–70% [6, 7].

Инкретины обладают и глюкагонотропным эффектом: они снижают уровень глюкагона в постпрандиальный период (ГПП-1) и сохраняют или усиливают его секрецию при снижении концентрации глюкозы (ГИП), препятствуя развитию гипогликемий [8, 9].

Уже со стадии нарушения толерантности к глюкозе регистрируется снижение инкретинового эффекта, что может быть ранним маркером дисфункции β -клеток [10]. Основанная на инкретинах терапия показала свою эффективность в отношении улучшения функции β -клеток [11–13]: глюкозозависимое действие иДПП-4 способствует адаптации β -клеток к имеющейся инсулинорезистентности и усилению их чувствительности к глюкозе [14–17].

Прирост уровней ГПП-1 и ГИП отмечается через 10–15 мин после приема пищи [18]. В норме только ~10% активных инкретинов достигает системного кровотока, так как они быстро разрушаются локальной (~75%) и печеночной ДПП-4 (~15%).

Вилдаглиптин ковалентно связывается с активным центром ДПП-4 и дольше других препаратов блокирует ее функцию (~55 мин); комплекс вилдаглиптин/ДПП-4 медленно диссоциирует, с активным центром фермента взаимодействует новая молекула препарата. Это обеспечивает продолжительное повышение концентрации инкретинов [11], за счет чего длительно стабилизируется уровень глюкозы; помимо постпрандиальной регуляции соотношения инсулин/глюкагон, снижается ночной глюконеогенез в печени и содержание глюкозы плазмы натощак (ГПН). Благодаря оптимизации секреции глюкагона нивелируется риск развития гипогликемий.

Активность ДПП-4 при СД2 связана с оксидативным стрессом, воспалением и нарушением чувствительности к инсулину [20]. Экспрессия ДПП-4 в жировой ткани коррелирует с ИМТ, количеством висцерального жира, размером адипоцитов, воспалением и уровнем гликированного гемоглобина [21]. ДПП-4, секретируемая адипоцитами, влияет на проведение сигнала инсулина в клетках жировой и мышечной ткани [22]. Экспрессия ДПП-4 в печени коррелирует с резистентностью к инсулину [23]. Недавние исследования выявили корреляцию активности циркулирующей ДПП-4 с риском развития СД2 и атеросклероза [24, 25].

Таким образом, кроме контроля гликемии, терапия иДПП-4 может вызывать и экстрапанкреатические эффекты: способствует мобилизации липидов во время приема пищи, снижению секреции апополипротеина В-48 в кишечнике, снижению липолиза натощак и содержания жиров в печени, а также повышению дисперсности ЛПНП и снижению воспалительного ответа при СД2.

Метаболический стресс при СД2 вызывает гиперактивацию иммунной системы, что проявляется повышением уровня маркеров острой фазы воспаления, факторов свертывания крови, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6). Также известна связь инсулинорезистентности с переключением фенотипа макрофагов с противовоспалительного (М2) на провоспалительный (М1) [19]. Во многих исследованиях были показаны противовоспалительные эффекты сахароснижающих препаратов, однако эффекты снижения глюкозотоксичности следует отличать от влияния препаратов на компоненты иммунитета.

На поверхности иммунных клеток экспрессируются рецепторы ГПП-1 и обладающие ДПП-4 активностью CD26. иДПП-4 повышают концентрацию активного ГПП-1 и подавляют активность, сигналинг и экспрессию CD26. ГПП-1 дает противовоспалительный эффект, связанный с обратным переключением макрофагов с М1- на М2-фенотип, снижает уровни простагландина E_2 , ИЛ-6 и гликированного альбумина; в связи с ингибированием CD26 снижается уровень С-реактивного белка, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, ТПР-4, ТПР-2 и I κ B киназы β [19, 26].

Функция инкретинов напрямую зависит от баланса микрофлоры в кишечнике. При СД2 снижается количество бутиратпродуцирующих бактерий, метаболиты которых — короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — являются важными регуляторами состояния кишечника [27]. КЦЖК через рецепторы (FFAR2 и FFAR3), экспрессирующиеся на эритроцитах, поддерживают локальный иммунитет и барьерную функцию кишечника, снижают эндотоксемию и провоспалительные процессы, ассоциированные с СД2. Кроме того, КЦЖК улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину, участвуют в регуляции метаболизма и реакций пищевого поведения [28].

КЦЖК способствуют продукции и секреции ГПП-1 и пептида Y. Активация FFAR2 адипоцитов подавляет аккумуляцию жира в жировой ткани и усиливает синтез лептина [28].

Дисбаланс микрофлоры приводит к снижению экспрессии рецепторов ГПП-1 (и нейрональной NO-синтазы) в энтеральных нейронах, что ведет к изменениям афферентных сигналов блуждающего нерва. Таким образом, состояние микробиоты влияет на резистентность к ГПП-1 и имеет прямое отношение к физиологическим эффектам, реализуемым по оси кишечник-мозг [29].

Имеются данные о влиянии сахароснижающих препаратов на состояние микробиоты кишечника [30]. Было показано, что иДПП-4 (в частности, вилдаглиптин) увеличивают количество бутиратпродуцирующих бактерий. Это связывают со снижением отека в стенке кишечника, подавлением пристеночных воспалительных процессов [31] и активности ДПП-4 микроорганизмов [32, 33].

Таким образом, вилдаглиптин пролонгирует действие инкретиннов, регулирует гомеостаз глюкозы глюкозозависимым способом (без гипогликемий и набора массы тела) и дополнительно влияет на метаболизм, воспаление и другие звенья патогенеза СД2 [2, 11].

Эффективность

Влияние вилдаглиптина на уровень HbA_{1c} у человека было доказано в 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} 7,1–7,2. Были подтверждены эффекты, наблюдавшиеся в исследованиях на животных: увеличение ГПП-1 и функции β -клеток поджелудочной железы — и впервые установлено снижение уровня глюкозона во время приема пищи [2].

Стартовая терапия

Монотерапия вилдаглиптином

По данным исследования с участием 354 пациентов с СД2, монотерапия вилдаглиптином в течение 24 нед способствует снижению гликемии. У принимавших вилдаглиптин в различных дозировках ΔHbA_{1c} составила 0,4–0,8%, в группе плацебо — лишь 0,1% [34].

Вилдаглиптин подобно метформину улучшал гликемический контроль. В 52-недельном исследовании прием вилдаглиптина обеспечивал ΔHbA_{1c} — 1% ($p < 0,001$), а метформина — 1,4% ($p < 0,001$). При пролонгации исследования до 104 нед результаты были аналогичными — 1,0 и 1,5% соответственно ($p < 0,001$). Различий в динамике массы тела пациентов не было, частота гипогликемии была низкой в обеих группах ($p < 1\%$), а нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ проявлялись в 2 раза чаще при приеме метформина [35, 36].

В сводном анализе результатов монотерапии вилдаглиптином было продемонстрировано, что ΔHbA_{1c} зависит от его исходного уровня. При исходном уровне гликированного гемоглобина 10,6% ΔHbA_{1c} составила 2,1%; при 9,5% — 1,8%; при 8,5% — 1,2%; при 7,7% — 0,7% и при исходном уровне HbA_{1c} 6,9% — 0,5% [37].

Комбинированная терапия вилдаглиптином с метформином

Стартовая комбинированная терапия вилдаглиптином с метформином (2 раза в сутки) изучалась в 24-недельном клиническом исследовании ($n=1179$, $HbA_{1c}=7,5–11\%$). Пациенты были рандомизированы в группы комбинированной терапии: вилдаглиптин+метформин в высокой (50+1000 мг) и низкой дозе (50+500 мг), а также в группы монотерапии: метформин (1000 мг) и вилдаглиптин (50 мг). ΔHbA_{1c} в соответствующих группах составляла 1,8, 1,6, 1,4 и 1,1% (рис. 1). В группах комбинированной терапии не отмечено эпизодов гипогликемии, повышения массы тела. Все виды терапии хорошо переносились и показывали сходную частоту НЯ [38].

Интенсификация терапии

Двухкомпонентная терапия

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) к метформину ≥ 1500 мг/сут добавляли вилдаглиптин 50 мг/сут ($n=143$), вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки ($n=143$) или плацебо ($n=130$). Через 24 нед уровень HbA_{1c} в группах пациентов, получавших вилдаглиптин, снизился соответственно на 0,7 и на 1,1%, а ГПН на 0,8 и 1,7 ммоль/л; в группе плацебо параметры гликемии не изменялись [39].

При сравнении эффектов вилдаглиптин+метформин и глимепирид+метформин в ходе 1- и 2-летнего исследования [12, 13] была показана сходная эф-

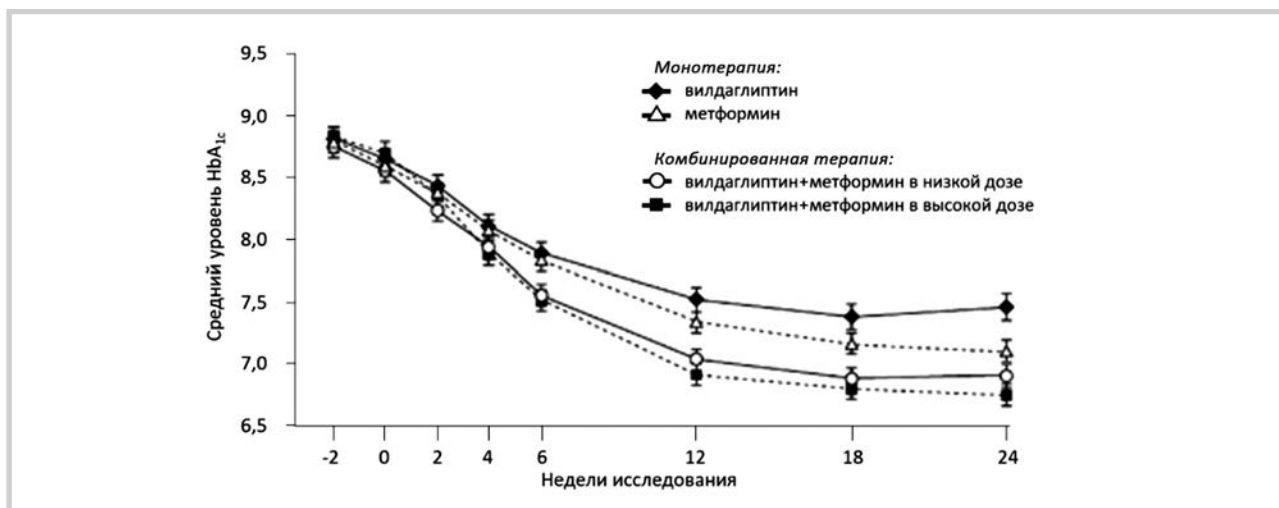


Рис. 1. Изменение уровня HbA_{1c} в группах с разной терапией СД2 [38].

фективность комбинаций, однако при приеме вилдаглиптина число гипогликемий было в 14 раз меньше (глимепирид: 554 события/10 тяжелых; вилдаглиптин: 39 событий/0 тяжелых) и не отмечен набор массы тела [40, 41].

Трехкомпонентная терапия

У пациентов, получавших метформин+ПСМ, добавление вилдаглиптина улучшало гликемический контроль [42]. Через 24 нед терапии глимепирид+метформин с добавлением вилдаглиптина ($n=158$) ΔHbA_{1c} составила 1,01% ($p<0,001$), а в группе плацебо ($n=160$) — 0,25% ($p<0,001$). В группе вилдаглиптина целевого уровня HbA_{1c} достигли 28,3%, в группе плацебо — 5,6% пациентов ($p<0,001$); частота гипогликемий была низкой и не наблюдалось значимого увеличения массы тела. Положительный эффект добавления вилдаглиптина к метформину+ПСМ связан не только с повышением глюкозозависимой секреции β -клеток, но и с нормализацией постпрандиальной секреции глюкагона α -клетками.

Комбинация с инсулином

У пациентов на инсулинотерапии вилдаглиптин улучшает гликемический контроль и позволяет снизить дозу инсулина [43]. Помимо этого, вилдаглиптин уменьшает частоту гипогликемий, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α -клеток к глюкозе [43, 44].

Эффективность и безопасность вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки ($n=144$) в сравнении с плацебо ($n=152$) оценивались у пациентов на терапии инсулином-НПХ (доза >30 Ед/сут в течение 4 нед) с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} 7,5—11%). В группе вилдаглиптина ΔHbA_{1c} составляла 0,5%, в группе плацебо — 0,2%, а у пациентов старше 65 лет — 0,7 и 0,1% соответственно. Вилдаглиптин снижал риск гипогликемий по сравнению плацебо: 113 (0 тяжелых) против 185 событий (6 тяжелых) соответственно [43].

В 12-недельном проспективном многоцентровом исследовании добавление 50 мг/сут вилдаглиптина позволило снизить среднюю суточную дозу инсулина с $36,26\pm 18,21$ до $26,87\pm 16,49$ Ед ($p<0,0001$) [44].

По результатам описанных исследований вилдаглиптин был зарегистрирован для применения у больных с СД2 в качестве монотерапии (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); в комбинации с метформином (в качестве начальной медикаментозной терапии); в составе двухкомпонентной комбинированной терапии метформином, ПСМ, тиазолидиндионами или инсулином, а также в составе тройной комбинированной терапии метформином+ПСМ или метформином+инсулином.

Метаанализы и сравнительные исследования

В метаанализ эффективности инкретиновой терапии было включено 79 РКИ ($n\sim 40\,000$). Исходный уровень HbA_{1c} составлял 7,2—9,3%, а ΔHbA_{1c} — 0,6—1,1%. Эффекты разных ИДПП-4 были схожими, однако вилдаглиптин показал наиболее выраженное снижение HbA_{1c} и ГПН (рис. 2) [45].

Для прогнозирования ΔHbA_{1c} при выборе ИДПП-4 на основе систематического обзора 98 РКИ ($n\sim 24\,000$) была разработана номограмма. При прочих равных (HbA_{1c} и ГПН) наибольшая ΔHbA_{1c} ожидалась при выборе вилдаглиптина (рис. 3) [46].

Эффективность терапии в основном оценивают по уровню HbA_{1c} и ГПН. Однако средняя амплитуда колебаний глюкозы (САКГ) имеет даже большее влияние на окислительный стресс, чем гипергликемия, и связана с развитием микро- и макрососудистых осложнений [47, 48]. Это подтверждено в двух субанализах исследования DEVOTE, в котором показано, что САКГ ассоциирована с тяжелыми гипогликемиями, а также с риском смерти от любых причин [49].

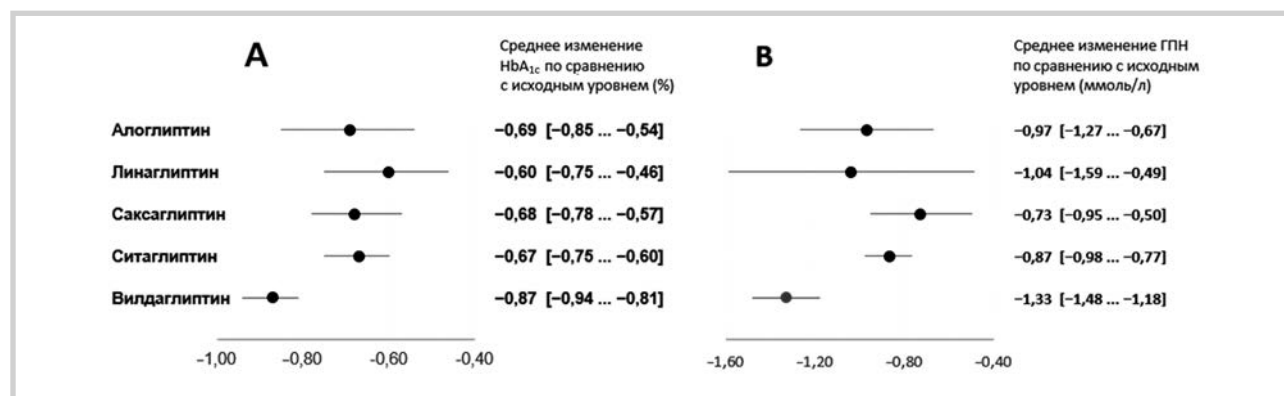


Рис. 2. Среднее изменение уровня HbA_{1c} (А) и ГПН (В) на фоне приема ИДПП-4 [45].

В 12-недельном исследовании пациенты с СД2 ($n=90$, $HbA_{1c} > 7,5\%$), получавшие метформин в дозе 2000 мг/сут, были рандомизированы в группы интенсификации терапии ситаглиптином 100 мг/сут и вилдаглиптином 50 мг 2 раза в сутки. Показатели гликемии были сходными в обеих группах, однако САКГ была меньше в группе вилдаглиптина [13]. В группе вилдаглиптина было сильнее выражено снижение уровня нитротирозина и маркеров воспаления, а многофакторный анализ продемонстрировал более тесную корреляцию этих показателей с САКГ, чем с постпрандиальной гликемией. Кроме того, повышение активного ГПП-1, ответ β -клеток ($AUC_{\text{инсулина}}/AUC_{\text{глюкозы}}$) и снижение уровня глюкагона (в прандиальный и межпрандиальный периоды) были более выраженными в группе вилдаглиптина, чем в группе ситаглиптина (рис. 4) [50].

В другом исследовании ($n=73$, терапия метформин+ПСМ) изучалось влияние добавления вилдаглиптина и саксаглиптина на САКГ. При сходной эффективности и безопасности обоих препаратов вилдаглиптин снижал САКГ больше, чем саксаглиптин. В группе вилдаглиптина $\Delta\text{САКГ}=1,74\pm 0,48$ ммоль/л ($p<0,001$),

а в группе саксаглиптина — $0,87\pm 0,40$ ммоль/л ($p=0,003$).

Терапия вилдаглиптином в сравнении с ситаглиптином и саксаглиптином ассоциирована с меньшей САКГ. К тому же при приеме вилдаглиптина отмечено большее снижение уровня глюкагона, а гликемия пациентов дольше находилась в заданных диапазонах [50, 51].

Поддержание уровня глюкозы в физиологическом диапазоне, согласно эффекту метаболической памяти, способствует снижению риска осложнений СД2 и, возможно, снижению дисфункции β -клеток.

В исследовании VERIFY впервые оценивается влияние ранней терапии вилдаглиптином с метформинном на ифункцию β -клеток. Изучается стойкость эффекта у пациентов с впервые или недавно диагностированным СД2, имеющих небольшое повышение уровня HbA_{1c} (6,5—7,5%). Результаты исследования должны показать, обладает ли ранняя двухкомпонентная терапия длительными эффектами: увеличением времени до развития неэффективности лечения или до начала инсулинотерапии, а также влиянием на сосудистые изменения у пациентов с СД2. Результаты ожидаются в 2019 г. [52].

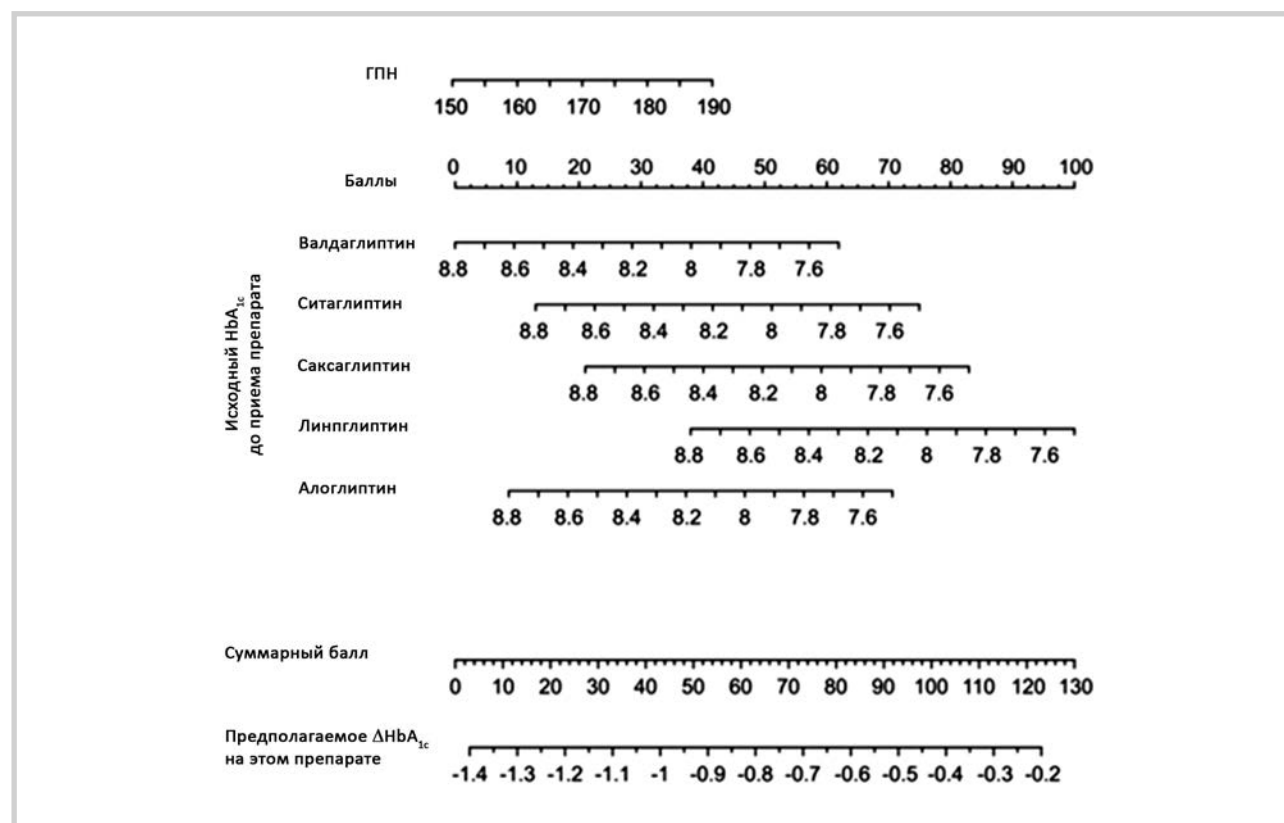


Рис. 3. Номограмма для оценки ΔHbA_{1c} при выборе ДПП-4. Как пользоваться: (1) выбрать ингибитор и (2) исходный уровень HbA_{1c} , затем (3) опустить перпендикуляр на шкалу «баллы», (4) аналогично для ГПН. (5) Сумма баллов исходного HbA_{1c} и ГПН соответствует предполагаемому снижению уровня HbA_{1c} при приеме выбранного ингибитора [46].

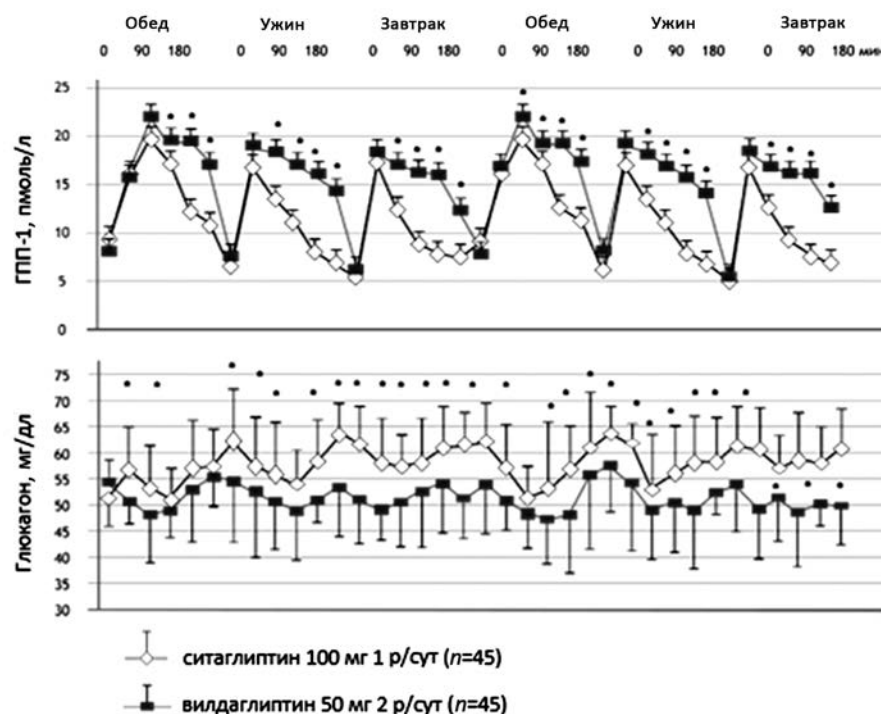


Рис. 4. Динамика уровня ГПП-1 и глюкагона в течение суток [50].

Безопасность. Применение в особых популяциях

Пожилые пациенты

Пожилые пациенты с СД2 имеют высокий риск микро- и макрососудистых осложнений и когнитивных нарушений, и им необходима эффективная, безопасная и удобная терапия.

В исследовании INTERVAL продемонстрированы безопасность и эффективность иДПП-4 у пациентов старше 70 лет. Скорректированное отношение шансов достижения индивидуально подобранной гликемической цели составило 3,16 (1,81–5,52; $p < 0,0001$) в пользу вилдаглиптина, а переносимость и эффективность гликемического контроля у пожилых пациентов были аналогичны таковым у молодых.

В сводном анализе баз данных применения вилдаглиптина у пациентов старше 75 лет было продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} на 0,9% при монотерапии и на 1,1% при комбинированной терапии с метформином. Среди получавших вилдаглиптин НЯ встречались реже, чем среди получавших препарат сравнения [53].

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН)

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек вилдаглиптин показывает хо-

роший профиль безопасности при приеме на фоне инсулинотерапии; у пожилых пациентов (≥ 75 лет); пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом после трансплантации; пациентов на гемодиализе [5].

В фармакокинетических исследованиях у пациентов с нарушениями функции почек была продемонстрирована сходная концентрация инсулина в плазме при увеличенной в 2 раза экспозиции вилдаглиптина в сравнении с пациентами с сохранной функцией почек [4]. Поскольку вилдаглиптин выводится через почки на 23% в неизменном виде и на 77% в виде неактивных метаболитов и не оказывает повреждающего действия на почки при средней ($30 < \text{СКФ} < 50$ мл/мин) и тяжелой ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин) ХПН, дозу вилдаглиптина можно уменьшить до 50 мг/сут, при этом сохранить эффект и в 2 раза снизить стоимость терапии.

У пациентов с СД2 со средней и тяжелой ХПН терапия вилдаглиптином (50 мг/сут) снижала уровень HbA_{1c} на 0,57 и 0,81% соответственно. Отмечен низкий риск гипогликемий (26% в группе средней тяжести и 18% в группе тяжелой ХПН). По окончании 52 нед терапии вилдаглиптином не наблюдалось ухудшения функции почек независимо от исходной степени ХПН [5].

Прием 50 мг/сут вилдаглиптина хорошо переносился пациентами старше 75 лет ($n=105$) со средней или тяжелой ХПН: ΔHbA_{1c} составила 1%, не наблю-

далось повышения частоты гипогликемии, частота других НЯ не возрастала [54].

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Безопасность вилдаглиптина у пациентов с ХСН (I—III функционального класса по классификации NYHA) изучалась в 52-недельном двойном слепом РКИ ($n=254$). Было установлено, что лечение вилдаглиптином не влияет на функцию левого желудочка и не ухудшает течение ХСН. ΔHbA_{1c} составила 0,62% [55].

Согласно сетевому метаанализу результатов 50 РКИ [56], наименьшие шансы в плане нарастания сердечной недостаточности демонстрирует вилдаглиптин (ОШ=0,71).

Общая безопасность

Сводный анализ данных 58 исследований (вилдаглиптин, $n=10\,331$; препараты сравнения, $n=8068$) показал сходную частоту развития НЯ, серьезных НЯ (СНЯ), досрочного прекращения лечения и смертельных исходов в обеих группах. Эти данные подкреплены результатами исследования EDGE ($n=45\,868$), в котором частота развития НЯ была аналогичной в группах лечения вилдаглиптином (5,3%) и препаратом сравнения (5,7%) [5].

Сердечно-сосудистая безопасность

Сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина была подтверждена в метаанализе (40 исследований III и IV фазы, $n=17\,000$), который включил пациентов со стажем СД2 >10 лет, пациентов старше 65 лет, с нарушениями функции почек и сердечной недостаточностью. Показано, что при лечении вилдаглиптином и препаратами сравнения были сходные риски в отношении комбинированной конечной точки и ее компонентов (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) (рис. 5) [57].

Нежелательные явления со стороны кожи

В сводном анализе не выявлено повышенной частоты развития НЯ со стороны кожи при применении вилдаглиптина в сравнении с другими препаратами. Однако исследования баз данных фармаконадзора указывают на повышенную частоту буллезного пемфигида у пожилых пациентов, получавших иДПП-4, что соответствует эпидемиологическим наблюдениям: зрелый возраст — фактор риска развития подобных поражений. При применении иДПП-4 у пациентов с СД2 рекомендован мониторинг кожных поражений [5].

Безопасность в отношении иммунной системы

CD26-рецептор (с ДПП-4 активностью) экспрессируется на Т-лимфоцитах и играет роль в иммунном ответе. Отмечена сходная частота инфекционных НЯ и СНЯ при применении вилдаглиптина и всех препаратов сравнения. Согласно всестороннему обзору, вилдаглиптин не повышает частоту назофарингита (ОШ=1,06 [0,93—1,21]), инфекций верхних дыхательных путей (ОШ=1,19 [0,98—1,45]) или инфекций мочевыводящих путей (ОШ=0,94 [0,57—1,56]) [5].

Безопасность в отношении поджелудочной железы

Метаанализ 69 исследований показал отсутствие повышенного риска панкреатита на фоне лечения вилдаглиптином по сравнению с препаратами сравнения (ОШ=0,97 [0,37—2,53]). Риск развития острого панкреатита при приеме иДПП-4 (кроме вилдаглиптина) в сравнении с плацебо был установлен в метаанализе (ОШ=1,79 [1,13—2,82]), хотя абсолютное повышение риска было невысоким (0,13%) [5].

Безопасность в отношении печени

Риск трехкратного повышения уровня АЛТ и АСТ, так и риск развития НЯ и СНЯ со стороны печени при лечении вилдаглиптином и препаратами сравнения были сходными [5].

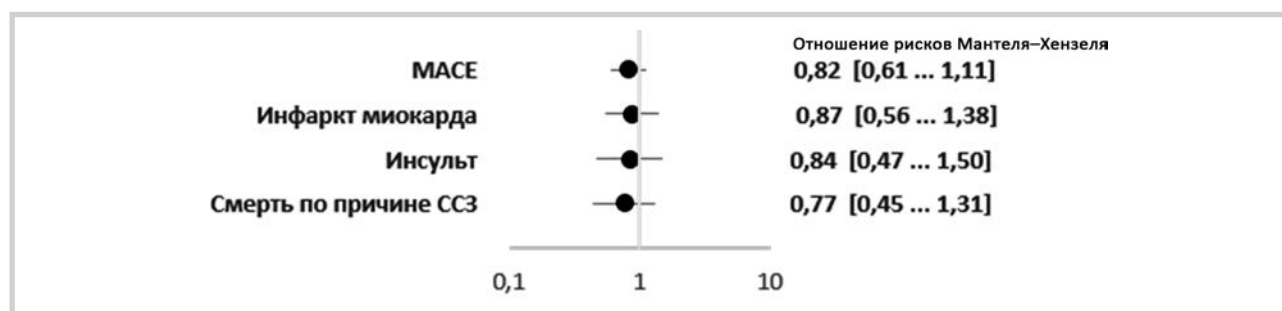


Рис. 5. Отношения рисков Мантеля—Хензеля комбинированной конечной точки и отдельных ее компонентов при лечении вилдаглиптином и препаратами сравнения [57].

В исследовании REDIRECT у пациентов с СД2 ($HbA_{1c} \leq 7,6\%$) лечение вилдаглиптином приводило к снижению уровня триглицеридов в печени и снижению АЛТ. Также была отмечена сильная положительная корреляция ($r=0,83$; $p<0,0001$) между снижением уровня АЛТ и содержанием жира в печени [58].

Вилдаглиптин в реальной клинической практике (РКП)

Наиболее крупномасштабным исследованием эффектов ИДПП-4 в условиях РКП ($n=45\,000$, 27 стран) является исследование EDGE [59]. В российской части исследования ($n=1650$) через 12 мес наблюдения первичной конечной точки достигли 744 (81%) пациента из группы вилдаглиптина и 460 (64%) из группы сравнения. На фоне приема вилдаглиптина уровень HbA_{1c} снижался на 1,3% (с 8,1 до 6,8%), в группе сравнения — на 0,8% (с 8,0 до 7,2%) ($p<0,0001$). Частота гипогликемий — 1,1 и 3,4 соответственно. Большинство гипогликемий в группе вилдаглиптина возникали при комбинированной терапии с ПСМ. На терапии вилдаглиптином большее число пациентов достигали целевого уровня HbA_{1c} ($<7\%$) без гипогликемий и без набора массы тела: 48,7% против 19,1% [59].

Было проведено ретроспективное сравнение результатов терапии метформином+вилдаглиптином и метформином+ПСМ. В обеих группах степень снижения HbA_{1c} коррелировала с его исходным уровнем. Однако на фоне приема ПСМ эффективность, продемонстрированная в РКИ ($\Delta HbA_{1c} = 1,2\%$), не воспроизводилась в полной мере в РКП ($\Delta HbA_{1c} 0,9\%$): разница между РКИ и РКП была тем больше, чем

меньшим был исходный уровень HbA_{1c} . В то же время у пациентов группы вилдаглиптина ΔHbA_{1c} (1,2% в РКИ, 1,1% в РКП) была одинаковой при всем диапазоне колебаний исходного уровня HbA_{1c} (рис. 6). Расхождение эффективности ПСМ в РКИ и РКП могло быть связано с низкой приверженностью пациентов к лечению и медленным титрованием дозы, возможно, из-за боязни развития гипогликемии или набора массы тела.

В исследовании GUARD оценивали эффективность, безопасность и переносимость вилдаглиптина при монотерапии или комбинации с метформином в РКП ($n=19\,000$). Снижение уровня HbA_{1c} имело место на всех стадиях СД2 (рис. 7) независимо от пола, возраста и степени ожирения пациентов [60].

В другом исследовании (PROVIL) сравнивались эффективность и безопасность комбинации вилдаглиптин+метформин и другой сахароснижающей терапии в условиях РКП. Пациенты ($n=3648$, длительность СД2 ~6 лет, уровень HbA_{1c} 7,6–7,9%) были распределены в три группы терапии: 1-я — вилдаглиптин+метформин ($n=603$); 2-я фиксированная комбинация вилдаглиптин+метформин в одной таблетке ($n=2198$) и 3-я — другие ПССП (ПСМ+метформин, тиазолидиндионы+метформин, другие ИДПП-4+метформин) ($n=847$). Через 6 мес во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} , но при терапии вилдаглиптином эффект был более выраженным ($\Delta HbA_{1c}=0,9\%$). У пациентов, получавших вилдаглиптин, было отмечено снижение массы тела на 1,4 и на 1,7 кг (на 0,8 кг в группе сравнения); число НЯ и гипогликемий было сравнимо во всех группах. Результаты исследования подтвердили эффективность комбинированной тера-

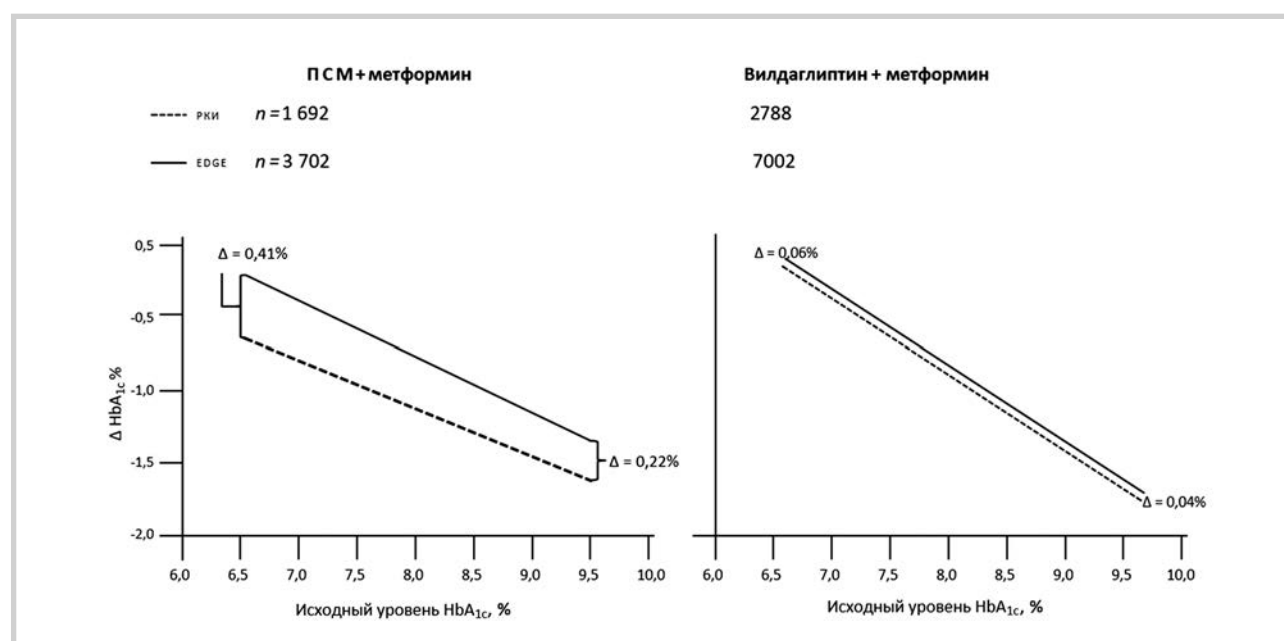


Рис. 6. Эффективность вилдаглиптина в сравнении с ПСМ при дополнении к метформину — сравнение результатов РКИ и РКП [53].

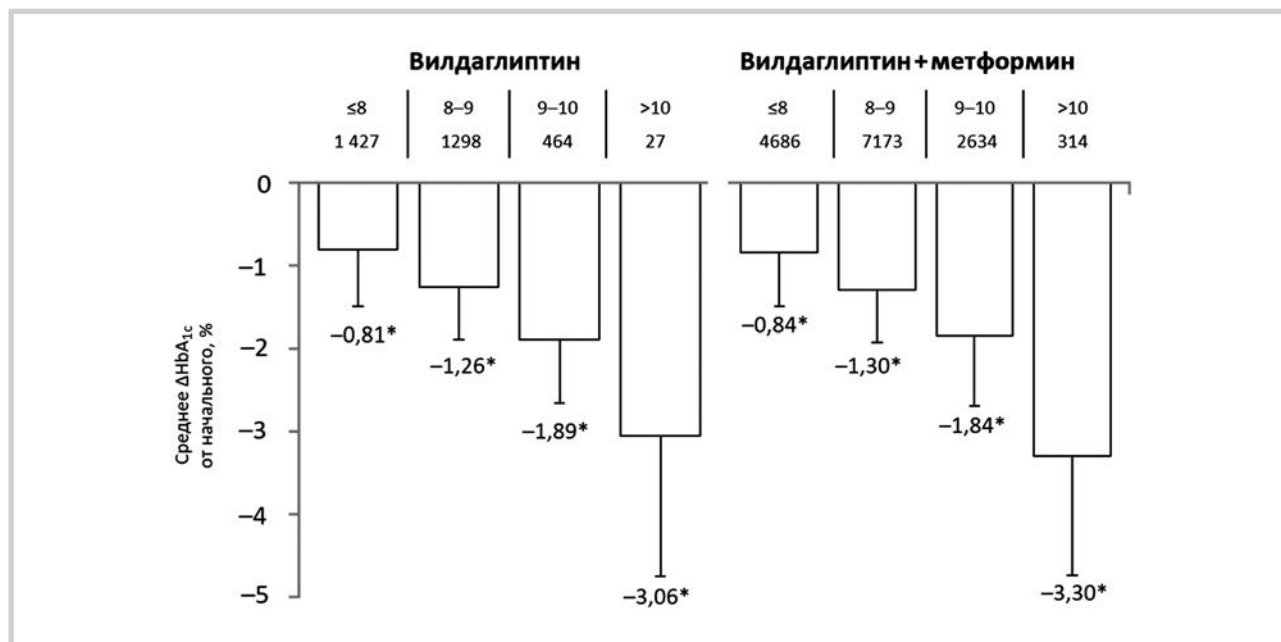


Рис. 7. Средняя ΔHbA_{1c} по данным исследования GUARD; * $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем [60].

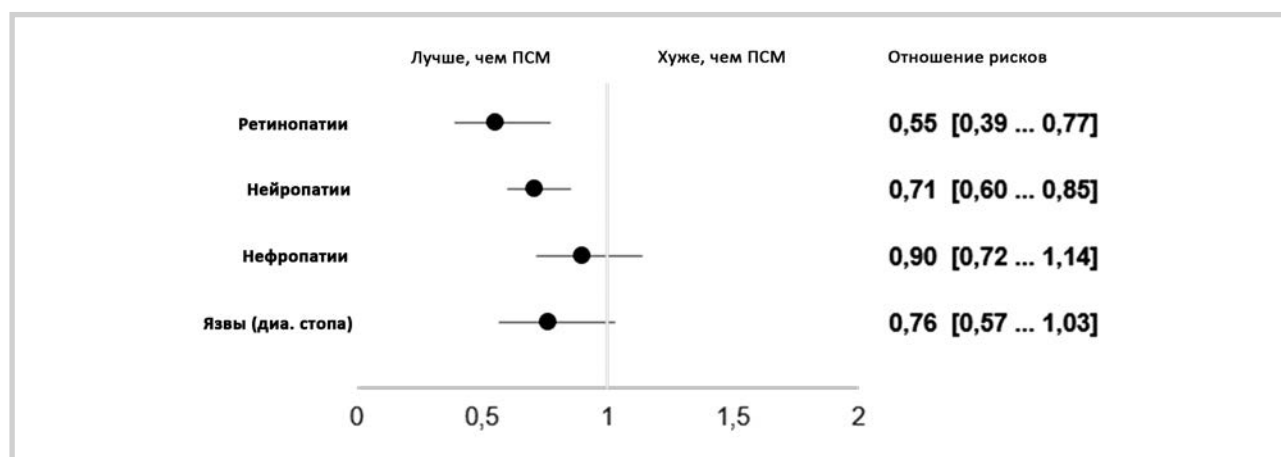


Рис. 8. Отношение рисков осложнений СД2 при приеме вилдаглиптина и ПСМ [62].

пии вилдаглиптином и метформином в условиях РКП без увеличения числа НЯ [61].

В ретроспективном когортном исследовании с участием более 20 тыс. пациентов с СД2 было показано, что терапия вилдаглиптином в сравнении с ПСМ ассоциирована со значительно более низким риском развития ретино- и нейропатий, а также наблюдалась тенденция к снижению нефропатий и изъязвлений на фоне диабетической стопы (рис. 8) [62].

При анализе данных 52 750 пациентов с СД2 (шведские регистры назначаемых препаратов, причин смерти и пациентов) было заключено, что комби-

нация метформин+ПСМ ассоциирована с бóльшим риском развития тяжелой гипогликемии, сердечно-сосудистых событий и смерти по любым причинам, чем комбинация метформин+иДПП-4 [63].

В ретроспективном аналитическом исследовании 5 европейских баз данных была оценена сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина в сравнении с другими ПССП. В анализ были включены данные более 730 тыс. пациентов с СД2. Результаты показали отсутствие увеличения риска инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, ХСН при приеме вилдаглиптина по сравнению с другими ПССП [64].

Заключение

Применение иДПП-4 (в частности, вилдаглиптина) в моно- и комбинированной терапии эффективно и безопасно в условиях РКИ и РКП на всех этапах естественного развития СД2 как у пациентов с минимальными изменениями показателей углеводного обмена, так и у пациентов с высоким уровнем HbA_{1c} , у пожилых и у пациентов с различной сопутствующей патологией. Столь широкое применение вилдаглиптина связано в первую очередь с его физиологичным глюкозозависимым действием на углеводный обмен, что проявляется не только снижением уровня HbA_{1c} , но и отсутствием увеличения массы тела и гипогликемий. Физиологичность эффектов вилдаглиптина обуславливает его предохраняющее действие на β -клетки поджелудочной железы и снижение риска микрососудистых осложнений СД2. Длительное связывание с ДПП-4, а также

возможность 2-кратного приема обеспечивают контроль гликемии, адекватный физиологическим потребностям.

Высокая безопасность, низкий потенциал межлекарственных взаимодействий вилдаглиптина, а также глюкозозависимый комплементарный механизм действия, направленный на коррекцию патофизиологических аспектов СД2, позволяют рассматривать вилдаглиптин как ключевую и наиболее привлекательную опцию в качестве партнера во всех возможных комбинациях сахароснижающих препаратов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлена автором на личные средства.

Конфликт интересов. Демидова Т.Ю. — лектор, участник экспертных советов, клинических исследований компаний Astra Zeneca, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Takeda, Berlin Chemi.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Del Prato S. Ten years of vildagliptin. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2): 54-55. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2017.13.02.54>
- Ahrén B, Foley JE. The vildagliptin experience — 25 years since. The Initiation Of The Novartis Foley Je, Ahren B. The Vildagliptin Experience — 25 Years Since The Initiation Of The Novartis Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapy Programme And 10 Years Since The First Vildagliptin Registration. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2):56-61. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2017.13.02.56>
- Виллхауэр Э. Вилдаглиптин: первый инновационный ингибитор ДПП-4. // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №3. — С. 118-120. [Wilhauer E. Vildagliptin: the first innovative DPP-4 inhibitor. *Diabetes Mellitus.* 2010;13(3):118-120. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5499>
- Strain WD, Paldanius PM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development and post-authorisation programme for vildagliptin — clinical evidence for optimised management of chronic diseases beyond type 2 diabetes. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2):62-67. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2017.13.02.62>
- Kozlovski P, Paldanius PM, et al. Clinical Safety and Tolerability of Vildagliptin - Insights from Randomised Trials, Observational Studies and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2):68-72. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2017.13.02.68>
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):492-498. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-492>
- Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011;124(1 Suppl):S3-S18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.002>
- Ahren B, Schweizer A, Dejager S, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1236-1243. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2152>
- Farngren J, Persson M, Schweizer A, et al. Glucagon dynamics during hypoglycaemia and food-re-challenge following treatment with vildagliptin in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(9):812-818. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12284>
- Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, et al. beta-Cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(11):3846-3855. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1951>
- Ahren B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2016;59(5):907-917. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3899-2>
- Bae EJ. Erratum to: DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Arch Pharm Res.* 2016;39(9):1335. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0832-7>
- Chon S, Gautier JF. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on beta-Cell Function and Mass. *Diabetes Metab J.* 2016;40(2):99-114. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.2.99>
- Mari A, Sallas WM, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4888-4894. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2460>
- Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):103-109. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1639>
- Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2008;31(1):30-35. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1616>
- He YL, Wang Y, Bullock JM, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(5):633-641. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270006299137>
- Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2929-2940. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2929>

19. Kothari V, Galdo JA, Mathews ST. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J Inflamm Res*. 2016;9:27-38. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S86917>
20. Ottobelli Chielle E, de Souza WM, da Silva TP, et al. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. *Clin Biochem*. 2016;49(7-8):548-553. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.003>
21. Sell H, Blucher M, Kloting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083-4090. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0496>
22. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917-1925. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1707>
23. Zhong J, Maisseyu A, Davis SN, Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ Res*. 2015;116(8):1491-1504. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305665>
24. Ahmed RH, Huri HZ, Muniandy S, et al. Altered circulating concentrations of active glucagon-like peptide (GLP-1) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in obese subjects and their association with insulin resistance. *Clin Biochem*. 2017;50(13-14):746-749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.008>
25. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):349-354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.018>
26. Hatwal A. Inflammation and incretins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S239-S241. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104049>
27. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12198>
28. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513-1521. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>
29. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-1090 e1075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.013>
30. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266. doi: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
31. Lv Y, Zhao X, Guo W, et al. The Relationship between Frequently Used Glucose-Lowering Agents and Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1890978. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1890978>
32. Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184735. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>
33. Olivares M, Neyrinck AM, Potgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-1848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>
34. Finan B, Muller TD, Clemmensen C, et al. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):359-376. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.03.005>
35. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(9):955-961. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x>
36. Goke B, Hershon K, Kerr D, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res*. 2008;40(12):892-895. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082334>
37. Evans M, Schweizer A, Foley JE. An approach to reporting pooled HbA_{1c} reductions to maximize the accuracy of between — drug comparisons: HbA_{1c} reductions with vildagliptin monotherapy. *Diabetes*. 2015;(64):suppl. 1:A332.
38. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):506-515. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01040.x>
39. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890-895. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1732>
40. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-789. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x>
41. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):157-166. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x>
42. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):403-409. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12229>
43. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148-1155. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0633-0>
44. Ved P, Shah S. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S110-S113. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94258>
45. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: metaanalysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34(6):1247-1258:e1222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.013>
46. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. A nomogram to estimate the HbA_{1c} response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open*. 2015;5(2):e005892. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005892>
47. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-885. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>
48. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>

49. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
50. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076-2082. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0199>
51. Xiaoyan C, Jing W, Xiaochun H, et al. Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulfonylurea. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):1131-1136. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1162773>
52. Clinicaltrials.gov [Internet]. VERIFY: A study to compare combination regimen with vildagliptin & metformin versus metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus [cited 2018 Apr 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528254?term=vildagliptin+VERIFY&rank=1>
53. Ahren B, Mathieu C, Bader G, et al. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. *Diabetologia*. 2014;57(7):1304-1307. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3222-z>
54. 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: <https://doi.org/10.1007/s13300-013-0027-x>
55. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>
56. Guo WQ, Li L, Su Q, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Metaanalysis. *Value Health*. 2017;20(10):1427-1430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.010>
57. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a metaanalysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085-1092. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12548>
58. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1578-1585. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3794>
59. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):947-956. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12252>
60. Rosales R, Abou Jaoude E, Al-Arouj M, et al. Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19 000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):603-607. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12436>
61. Bluher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVIL-study. *World J Diabetes*. 2012;3(9):161-169. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v3.i9.161>
62. Kolaczynski WM, Hankins M, Ong SH, et al. Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study Using German Electronic Medical Records. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):483-496. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0177-8>
63. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:39-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>
64. Williams R, de Vries F, Kothny W, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1473-1478. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12951>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., проф. [TatianaYu. Demidova, MD, PhD, Professor]; Адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, [address: 1 Ostrovitianova street, 117997 Moscow, Russia]; телефоны: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29; SCOPUS: 7003771623; SPIN-код: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.06.2018. Одобрена к публикации: 04.10.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю. Вилдаглиптин: десять лет на службе пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Путь открытий, инноваций и успеха в клинической практике. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №5. — С.336-347. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9746>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY. Vildagliptin: ten years in the service for type 2 diabetes mellitus patients. The journey of discovery, innovation and success in clinical practice. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):336-347. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9746>