Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек

Д.м.н. М.Ш. ШАМХАЛОВА*, член-корр. РАМН М.В. ШЕСТАКОВА

The use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease

M.SH. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Стремительный рост числа больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с патологией почек приводит к необходимости пересмотра структуры заместительной почечной терапии, увеличивает бремя экономических расходов за счет ее дорогостоящих методов, влияя на общий бюджет здравоохранения развитых стран. Важность достижения и поддержания целевого уровня контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования повреждения почек подтверждена рядом крупнейших исследований. На выраженных стадиях хронической болезни почек компенсация углеводного обмена у больных СД становится проблематичной, что связано с риском гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции антигликемических агентов и их метаболитов, значимостью уровня гликированного гемоглобина в условиях развивающейся анемии или высокой гипергликемии. Неудовлетворенность имеющимися средствами контроля углеводного обмена, не в полной мере соответствующими современным требованиям эффективности и безопасности в такой клинической ситуации, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда с учетом их фармакологического профиля (влияние на глюкозозависимую секрецию инсулина с низким риском гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, улучшение функции бета-клеток, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, способность контролировать массу тела).

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

The rapid increase in the number of patients with type 2 diabetes mellitus and renal pathology necessitates the revision of the presently adopted approaches to renal replacement therapy with a view of relieving the economic and financial burden imposed by the use of expensive therapeutic methods on the health budgets of the developed countries. The importance of achievement and maintenance of the target blood sugar levels for the prevention of the development and progression of renal lesions has been demonstrated in a series of large-scale clinical studies. Compensation of disorders of carbohydrate metabolism at the late stages of chronic renal disease in the patients presenting with diabetes mellitus encounters difficulties arising from the danger of hypoglycemia associated with the impairment of renal gluconeogenesis, cumulation of antiglycemic agents and their metabolites, decreased clinical significance of glycated hemoglobin levels under conditions of developing anemia and marked hyperglycemia. Discontentedness with the currently available means for the control of carbohydrate metabolism that fail to meet the up-to-date-requirements for the effectiveness and safety in a given clinical situation accounts for the ever increasing interest in the possibility of using innovative incretin-based medicines taking into account their pharmacological profile (they are known to change insulin secretion in response to variations in blood glucose levels, improve the function of beta-cells, have beneficial effect on the cardiovascular system, and control body weight).

Key words: type diabetes mellitus, chronic renal disease, incretin therapy, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) — две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней. Стремительный рост числа больных СД 2-го типа (СД2) с патологией почек приводит к необходимости пересмотра структуры заместительной почечной терапии (ЗПТ), увеличивает бремя экономических расходов за счет ее дорогостоящих методов, влияя на общий бюджет здравоохранения развитых стран. Несмотря на общую положительную динамику, обеспеченность диализом больных СД в Российской Федерации все еще недостаточна [1]. Даже при своевременно начатой ЗПТ, выживаемость и качество жизни больных остаются низкими по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических нарушений, характерных для почечной недостаточности. В сложившейся ситуации очевидна целесообразность программы ранней ренопротекции при СД, основанной на концептуальной модели развития диабетической нефропатии (ДН), ведущим метаболическим фактором которой является субоптимальная коррекция гипергликемии.

© М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, 2012

*e-mail: Shamkhalova@mail.ru

Важность достижения и поддержания целевого уровня контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования повреждения почек подтверждена рядом крупнейших исследований: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [2—4]. На выраженных стадиях ХБП компенсация углеводного обмена у больных СД становится проблематичной, что связано с риском гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции антигликемических агентов и их метаболитов, ограниченностью значения уровня гликированного гемоглобина в условиях развивающейся анемии или высокой гипергликемии. У таких пациентов, как правило, имеется развернутая картина микро- и макрососудистых осложнений, нарушенная функция автономной нервной системы с неспособностью распознавать гипогликемию и высокий риск общей и кардиоваскулярной смертности, соответствующий выраженности почечной дисфункции. Вопросы контроля гликемии и осторожности при интенсификации терапии остаются крайне актуальными и требующими индивидуального подхода при их решении.

ADA (Американская диабетическая ассоциация) и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета) регулярно публикуют обновленные версии алгоритмов и рекомендаций по терапии СД2 для того, чтобы врач мог сделать правильный выбор, основанный на доказательной медицине [5]. Однако эти рекомендации сложно применить в терапии пациентов с ХБП. Практически все рекомендации называют метформин препаратом выбора в терапии СД2, но метформин противопоказан при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2, анемии, выраженной сердечной и легочной недостаточности. Производные сульфонилмочевины должны назначаться с большой осторожностью, так как из-за сниженного почечного выведения и замедленного метаболизма у пациентов с ХБП 3—4 стадии их применение может повысить риск гипогликемий. Много вопросов и в отношении возможности применения тиазолидиндионов, несмотря на экспериментальные и клинические данные об их подоцитопротективном влиянии (независимым от гликемии) при недиабетических почечных повреждениях [6]. Терапия этими препаратами связана с задержкой жидкости, увеличением массы тела, нарастанием сердечной недостаточности, что может ухудшить состояния больных с ХБП [7]. Новые пероральные сахароснижающие препараты — селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы — обладают выраженным сахароснижающим действием за счет усиления глюкозурии и натрийуретическим эффектом с соответствующим умеренным снижением артериального давления за счет влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Применение препаратов этой группы у больных с ХБП ограничивает частота мочевой инфекции, способная значимо повлиять на почечную функцию [8].

Неудовлетворенность имеющимися средствами контроля углеводного обмена, не в полной мере соответствующими современным требованиям эффективности и безопасности в такой клинической ситуации, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Такую перспективу можно рассмотреть с учетом их фармакологического профиля. Препараты инкретинового ряда влияют на глюкозозависимую секрецию инсулина, ассоциируются с низким риском гипогликемии, подавляют повышенную секрецию глюкагона, улучшают функцию бета-клеток, обладают благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, способны контролировать массу тела.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) — новый класс препаратов этой группы, приобретающий все большую популярность в лечении больных СД2. Оценена их эффективность и безопасность у лиц с нормальной функцией почек [9]. Исследования подобного рода у пациентов с ХБП пока немногочисленны. Но определенные преимущества по сравнению с другими гипогликемизирующими препаратами и минимальная выраженность возможных побочных гастроинтерстинальных эффектов привлекают все большее внимание диабетологов, занятых поиском средств контроля гликемии при развивающихся почечных повреждениях. Особо следует отметить результаты экспериментальных исследований, позволяющие обсуждать механизмы инкретининдуцируемой нефропротекции [10].

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии 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.

Ситаглиптин — первый одобренный к применению высокоселективный ИДПП-4. Приблизительно 87% препарата выводится с мочой (79% в виде активного препарата), что требует коррекции дозы при выраженной почечной дисфункции [11]. Длительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 54-недельное исследование ситаглиптина при почечной патологии (в том числе и терминальной почечной недостаточности — ТПН) показало эффективность препарата в контроле гли-

кемии, стабильность уровня СКФ и сопоставимую с плацебо частоту нежелательных явлений при значимо более редких проявлениях гипогликемий (4,6 и 23,1%; $p<0,05$) и новых случаев анемии (3,1 и 15,4% соответственно) [12]. Заслуживают внимания предварительные данные о стабильном уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и иммуносупрессоров при использовании ситаглиптина в течение 3 мес после трансплантации почки при минимальной или умеренной выраженности побочных эффектов [13]. В настоящее время в США ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при СКФ 30—50 мл/мин/1,73 м^2 — снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2, включая пациентов на гемодиализе, — снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут).

Саксаглиптин — высокоэффективный, селективный, обратимый ИДПП-4, метаболизм которого в основном опосредован цитохромом P450 3A4/5 (CYP 3A4/5), что требует учета его сниженной активности при применении у больных с ТПН, получающих ингибиторы (кетоконазол, циметидин) или активаторы (рифампин) CYP 3A [14]. Около 60% препарата экскретируется через почки (тубулярная секреция) в неизмененном виде (24%) и в виде активных метаболитов (36%). Инструкция по применению саксаглиптина содержит информацию об отсутствии влияния нарушения функции почек на максимальную концентрацию (Cmax) препарата и его основного метаболита [15]. У пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, площади по кривой (AUC — Area Under the Curve) саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше AUC у лиц с нормальной функцией почек, что требует редукции дозы при умеренной и тяжелой степени нарушения функции почек в 2 раза (до 2,5 мг/сут). Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению саксаглиптина в дозе 2,5 мг в течение 12 нед у 170 лиц с СД2 и СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м^2 на фоне сохраняющейся текущей сахароснижающей терапии показало значимое улучшение уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо на всех стадиях ХБП, исключая пациентов с ТПН на диализе [16]. Все больные продемонстрировали хорошую переносимость препарата при сходной выраженности нежелательных явлений и гипогликемий в группах сравнения. Возможность приема саксаглиптина лицами с СД2 после трансплантации почки с учетом особенностей метаболизма препарата и взаимодействия с иммуносупрессивными средствами должна определиться в ходе будущих исследований.

Линаглиптин — новый одобренный к применению и зарегистрированный в России в апреле 2012 г. представитель класса ИДПП-4, обладающий высокой селективностью. Фармакокинетика линаглиптина не зависит от функции почек. Препарат экскретируется преимущественно с желчью через кишечник. При любой стадии почечной недостаточности экскреция линаглиптина, введенного в полной дозе, не превышает 7% [17]. Предварительные исследования показали высокую эффективность линаглиптина у больных СД2 с почечной недостаточностью, отсутствие нефротоксичности при его назначении в полной терапевтической дозе на 1—4 стадиях ХБП [18, 19].

Вилдаглиптин — высокоэффективный селективный препарат группы ИДПП-4, зарегистрированный в РФ для лечения больных СД2 в 2008 г. и широко используемый в клинической практике. Препарат распадается путем гидролиза; почечная экскреция вилдаглиптина составляет 85%, при этом в неизмененном виде — 25% [20]. Таким образом, уровень препарата в плазме у больных с тяжелой почечной недостаточностью всего лишь в 2 раза превышает таковой у здоровых добровольцев, а Cmax практически не изменяется. Вилдаглиптин практически полностью метаболизируется без участия системы цитохромов (CYP), что исключает взаимодействие с препаратами-ингибиторами или индукторами системы цитохрома P450 [20]. В настоящее время вилдаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности: при средней и тяжелой поченой недостаточности (включая пациентов на гемодиализе и СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2) вилдаглиптин рекомендован по 50 мг 1 раз в сутки, прием утром, при СКФ > 50 мл/мин/1,73 м^2 — 50 мг 2 раза в сутки).

Данные крупного метаанализа, включавшего 38 исследований II и III фазы длительностью от 12 до 104 нед, позволили оценить безопасность терапии вилдаглиптином (50 или 100 мг ежедневно) в сравнении с плацебо и другой активной терапией у 8000 больных СД2 [21]. Наряду с результатами, значительно снижающими обеспокоенность по поводу ряда конкретных рисков (повышение уровней трансаминаз, панкреатита, инфекций, некротических поражений кожи), были получены свидетельства безопасности терапии вилдаглиптином у пациентов с СД2 и почечной дисфункцией. Последние составили более 30% пациентов, что определило статистическую значимость результатов. 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. японские исследователи провели открытое проспективное контролируемое многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии вилдаглипти-

ном у пациентов с СД2 и ТПН, находящихся на гемодиализе [22]. В 24-недельное исследование был включен 51 пациент, находящийся на диете или получающий пероральные сахароснижающие препараты (глиниды и/или ингибиторы альфа-глюкозидазы) без инсулина. В последующем участники исследования были распределены на две группы: 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 удваивалась, если не были достигнуты целевые значения HbA_{1c} или гликированного альбумина. Средняя окончательная доза вилдаглиптина составила 80± 5 мг/сут. Через 24 нед вилдаглиптин обеспечил значимое снижение уровня HbA_{1c} с 6,7 до 6,1%; среднего уровня гликированного альбумина — с 24,5 до 20,5% и средних значений постпрандиальной гликемии с 186 до 140 мг% (p<0,0001). В группе контроля значимых изменений гликемических показателей выявлено не было. Эффективность терапии вилдаглиптином не зависила от возраста или индекса массы тела, но снижение уровня гликированного альбумина оказалось более выраженным у пациентов, ранее не получавших сахароснижающей терапии. Обсуждение полученных данных очень важно, поскольку в имеющихся руководствах нет определенных целевых показателей HbA_{1c} для больных диабетом на гемодиализе ввиду сложнейшей клинической картины у этих пациентов. Все больше сомнений в возможности точно оценивать компенсацию углеводного обмена при диализной терапии ТПН по уровню данного показателя в условиях анемии, значительной вариабельности гликемии, применения средств, стимулирующих эритропоэз. В отличие от HbA_{1c}, гликированный альбумин не ассоциирован с уровнем гемоглобина при проводимой эритропоэтинзаместительной терапии. Все чаще обсуждается предпочтительность его определения для оценки гликемического контроля у пациентов с диабетом, получающих диализную терапию [23]. В этом исследовании впервые был использован гликированный альбумин для определения адекватности терапии ИДПП-4 при СД2 и ТПН. Особого внимания заслуживают поднятые в исследовании вопросы о влиянии терапии вилдаглиптином на «сухую» массу тела пациентов — оптимальную массу тела к концу сеанса гемодиализа. Не было выявлено значимого изменения «сухой» массы тела. Более того, к концу исследования междиализная прибавка в массе тела снизилась по сравнению с базовой именно в группе вилдаглиптина, чему могло способствовать улучшение показателей гликемии и связанное с ним снижение потребления жидкости. В ходе исследования значимо не изменились показатели АД, индекса массы тела, альбумина плазмы, липидного спектра, печеночной функции, гемоглобина, доз эритропоэтина в обеих группах. Отмечена хорошая переносимость вилдаглиптина без случаев симптоматической гипогликемии, что является важным преимуществом для пожилых пациентов на ЗПТ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Проведенное исследование, несмотря на небольшое число участников и непродолжительный период, продемонстрировало возможность эффективной и безопасной оптимизации пероральной сахароснижающей терапии вилдаглиптином у больных СД2 на гемодиализе.

В 2012 г. закончилось наиболее крупное по числу участников и длительности рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование терапии вилдаглиптином у пациентов с СД2 и ХБП 3—5 стадии (включая пациентов на гемодиализе) [24, 25]. Исследование состояло из основного 24-недельного периода и последующего наблюдения в течение 28 нед. Целью первого этапа (24 нед) была оценка безопасности, переносимости и эффективности вилдаглиптина у 515 пациентов с СД2 и ХБП 3—5 стадии. Поскольку у пациентов с нормальной функцией почек максимальная эффективность и достаточный уровень безопасности обеспечиваются при назначении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки [26, 27], в настоящем исследовании для оценки этих показателей при добавлении вилдаглиптина к текущей сахароснижающей терапии была выбрана доза 50 мг 1 раз в сутки. Большинство больных получало базовую терапию инсулином, и, тем не менее, динамика снижения HbA_{1c} у пациентов, получавших вилдаглиптин (СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м^2) составила 0,7%, в группе с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 — 0,9% при значимой разнице с группами плацебо. Значения HbA_{1c}<7% достигли 30,2% больных, получавших вилдаглиптин, и 24,8% — плацебо при СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м^2 (различия статистически незначимы). Среди пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 уровня HbA_{1c} <7% достигло статистически значимо большее число пациентов, получавших вилдаглиптин (48,3%), чем получавших плацебо (25%) (p=0,003). Между группами не было значимых различий в частоте нежелательных явлений, касающихся функций почек, сердечно-сосудистых расстройств, частоты гипогликемий. У пациентов с ТПН в группе вилдаглиптина чаще развивались инфекции (легкие формы гриппа), что было обусловлено исходно худшими анамнестическими данными в этой группе (заболевания дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения). В этой же группе чаще отмечалась гиперкалиемия, характерная для ТПН.

Данные, полученные в ходе продленного периода (52 нед терапии), подтвердили результаты первого этапа и позволили сделать вывод о хорошей переносимости, эффективности и безопасности присоединения вилдаглиптина к текущей терапии боль-

Число пациентов, достигших HbA_{1c} <7% в течение 52 нед наблюдения, в группе вилдаглиптина и плацебо

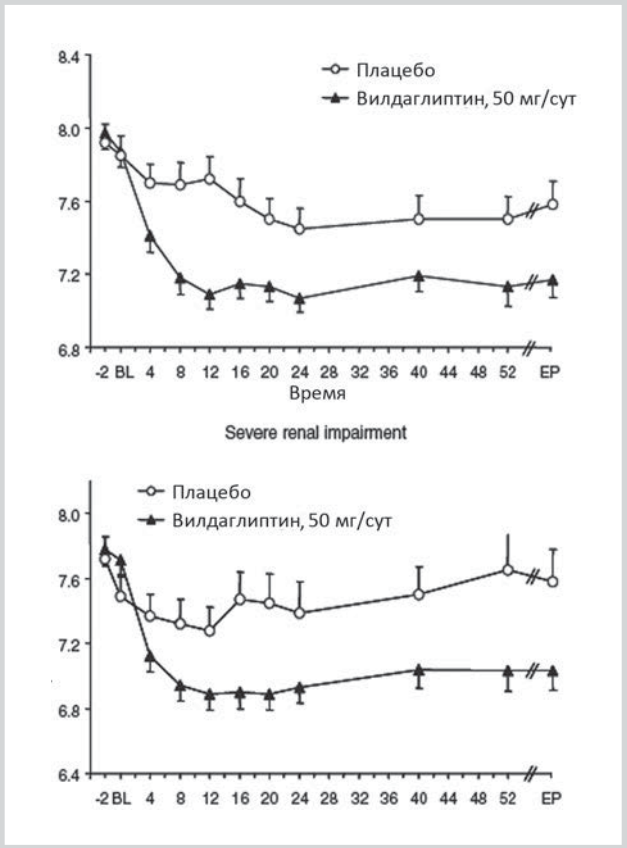
Показатель	ХПН средней степени		Тяжелая ХПН	
	вилдаглитин	плацебо	вилдаглиптин	плацебо
Число пациентов, достигших HbA_{1c} <7%	36%*	26%*	53%**	17%**

Примечание. *— p=0,204; **— p<0,001.

ных СД2 с умеренной и выраженной почечной дисфункцией. Через 1 год терапии вилдаглиптином (50 мг 1 раз в сутки) в группе пациентов с СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м² уровень HbA_{1c} снизился на 0,6±0,1% от исходных 7,8%, а у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² — на 0,8±0,2% от исходных 7,7%. К 52-й нед межгрупповая разница по уровню HbA_{1c} (вилдаглиптин/плацебо) составила –0,4±0,2% (p=0,005) у пациентов с СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м² и –0,7±0,2% (p<0,0001) в группе пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Такой динамике соответствуют значения HbA_{1c} <7% у 36% больных, получавших вилдаглиптин, и 26% — плацебо при СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м² (p=0,204); 53 и 17% (p<0,001) при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² соответственно **(см. рисунок, таблицу)**.

Следует отметить некоторое повышение частоты гипогликемий (не требующих посторонней помощи) в группе пациентов с СКФ от ⩾30 до <50 мл/мин/1,73 м², получавших вилдаглиптин, тогда как у больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² она была сходной с таковой в группе плацебо. Столь впечатляющие результаты (снижение гликированного гемоглобина без значительного повышения частоты гипогликемий при добавлении вилдаглиптина к базисной терапии инсулином) у пациентов с нарушенной функцией почек могут быть обусловлены повышенной чувствительностью альфа-клеток к снижению уровня глюкозы.

Выраженных изменений показателей функции почек (креатинин, СКФ, калий) на протяжении всего исследования в обеих группах выявлено не было. В целом безопасность и переносимость терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки была сравнимой с плацебо. Частота всех нежелательных явлений в группе вилдаглиптина и плацебо не зависели от выраженности почечной дисфункции. Особое внимание обращали на частоту сердечно-сосудистых событий у больных с ТПН на вилдаглиптине по сравнению с группой плацебо к концу первого года исследования (19,1 и 10,9%), тогда как в первой фазе (24 нед) эти показатели не различались. Детальный анализ выявил возможную связь этой диспропорции с большим количеством отказов от дальнейшего исследования в группе ТПН на плацебо с сердечно-сосудистой патологией, что в итоге привело к формированию исходных различий в выраженности кардиоваскулярных проблем у пациентов (12,8 и 6,3% соответственно).



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

С учетом результатов последних исследований Европейское медицинское агентство EMA (European Medicines Agency) и Министерство здравоохранения РФ одобрили инструкцию к применению виладглиптина при умеренной и тяжелой почечной недостаточности в редуцированной дозе 50 мг 1 раз в сутки [28].

Таким образом, ИДПП-4 могут существенно дополнить, а в перспективе, возможно, и способствовать пересмотру терапевтического арсенала клинициста, решающего непростую задачу выбора оптимальных сахароснижающих средств при развитии почечной патологии. Очевидна необходимость масштабных длительных исследований по оценке эффективности и безопасности длительного использования ИДПП-4 у пациентов с ХБП, ТПН, после трансплантации почки с учетом соответствующих осложнений, прежде всего — кардиоваскулярных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2009 гг. Нефрология и диализ 2011; 3: 152—248.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression og long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977—986.
3. 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). Lancet 1998; 352: 837—853.
4. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560—2572.
5. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferranini E., Holman R.R., Sherwin R., Zimman B.* American Diabetes Association,; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193—203.
6. *Kanjanabuch T., Ma L.J., Chen J.* PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. Kidney Int 2007; 71: 1232—1239.
7. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular disease. N Engl J Med 2007; 356: 2457—2471.
8. *Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G.* A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Med 2012; 44: 375—393.
9. *Neumiller J.J., Wood L., Cambell R.K.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2010; 30: 463—484.
10. *Mega C., Teixeira-De-Lemos E., Vala H., Fernandes R., Olievera J., Mascarenhas-Melo F., Teixeira F., Reia F.* Diabetic nephropathy amelioration by low0dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker Diabetic Fatty Rat). Experimental Diabet Res 2011; 162092, doi: 1155/2011/162092.
11. Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station. New York: Merck & Co Inc 2009.
12. *Chan J.C.N., Scott R., Arjona Ferreira J.C., Sheng D., Gonzalez E., Davies M.J., Stein P.P., Kaufman K.D., Amatruda J.M., Williams-Herman D.* Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabet Obes Metabol 2008; 10: 545—555.
13. *Odegaard D., Lane J., Haire C.* Sitagliptin use in kidney transplant recipients: Effect on immunosuppressant levels. Diabetes 2008; 58: Suppl 1: A646.
14. *Dowling T.C., Briglia A.E., Fink J.C.* Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 427—434.
15. *Princeton N.J.* Onglyza (saxagliptin) prescribing information. Bristol-Myers Squibb Company and Wilmington, DE. AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2009.
16. *Nowicki M., Rychlik I., Haller H., Warren M.L., Suchower L., Gause-Nilsson L.* Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in type 2 diabetes and renal impairment. Diabet Obes Metabol 2011; 13: 523—532.
17. *Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabet Obes Metabol 2011; 13: 10: 939—946.
18. *Cooper M., von Eynatten M., Emser A., Patel S., Woerle H.-J.* Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes with or Without Renal Impairment: Results From a Global Phase 3 Program. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions. San Diego CA 2011; 1068.
19. *Sloan L., Newman J., Sauce C., von Eynatten M., Patel S., Woerle H.-J.* Safety and Efficacy of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients with Severe Renal Impairment. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions. San Diego CA 2011; 413.
20. *He H., Tran P., Yin H.* Absorption, metabolism and excretion of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. Drug Metab Dis 2009; 536—544.
21. *Ligueros-Saylan M., Ligueros-Saylan M., Foley J.E., Schweizer A., Couturier A., Kothny W.* An assessment of adverse effect of vildagliptin versus comparators on the liver, pancreas, the immune system, the skin and patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. Diabet Obes Metabol 2010; 495—509.
22. *Ito M., Abe M., Okada K., Sasaki H., Maruyama N., Tsuchida M., Higuchi T., Kikuchi F., Soma M.* 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.
23. *Peacock T.P., Shihabi Z.K., Bleyer A.J., Dolbare E.L., Byers J.R., Knovich M.A., Calles-Escandon J., Russell G.B., Freedman B.I.* Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney Int 2008; 73: 1062—1068.
24. *Lukashevich V., Schweizer A., Shao Q., Groop P.H., Kothny W.* 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. Diabet Obes Metab 2011; 13: 947—954.
25. *Kothny W., Shao Q., Groop P.H., Lukashevich V.* One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment/ Diabet Obes Metabol 2012; 14: 1032—1039.
26. *Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A.* Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 2007; 39: 218—223.
27. *Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Kothny W.* Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 49—57.
28. European Medicines Agency. Galvus (vilagliptin) – European Public Assessment Report (EPAR). EMA /220510/2012. http://www.emea.europa.eu/Find medicine/Human medicines/ European public assessment reports.