

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Долгих, кандидат медицинских наук,
А. Пашенцева, кандидат медицинских наук
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: yulyadoll@mail.ru

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных заболеваний. Для его лечения применяют препараты разных групп. Относительно новые представители сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Проанализированы их эффективность и безопасность у пациентов с нарушением функции печени и почек, а также их влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: клиническая фармакология, сахарный диабет типа 2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инкретины, сердечно-сосудистый риск.

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) типа 2 (СД2) растет во всем мире [1]. Заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений, которые влияют на продолжительность и качество жизни пациентов. Для снижения риска развития осложнений СД необходим адекватный гликемический контроль [2]. Существует несколько групп сахароснижающих препаратов: бигуаниды, тиазолидиндионы, производные сульфонилмочевины и т.п. [3]. Относительно новая группа средств оптимального контроля гликемии – препараты, эффект которых основан на действии особых гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – инкретинов. К ним относятся агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4). Шире применяются ингибиторы ДПП4.

ФУНКЦИЯ ИНКРЕТИНОВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ДПП4

Инкретины – кишечные гормоны, наиболее мощные из которых – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП1. Высвобождение ГПП1 и ГИП происходит сразу же вслед за приемом пищи: значительное увеличение концентрации инкретинов отмечается через 10–15 мин [4]. Наиболее значимым инкретином является ГПП1. Этот гормон потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина посредством внутриклеточных механизмов, а также оказывает супрессивное влияние на секрецию глюкагона, влияя на α -клетки поджелудочной железы. Кроме того, ГПП1 уменьшает скорость опорожнения желудка, в результате чего снижается постпрандиальный уровень глюкозы в крови [4, 5], т.е. ГПП1 дает глюкозозависимый гипогликемизирующий эффект.

Особое внимание уделяется изучению сердечно-сосудистых эффектов инкретинов, так как рецепторы ГПП1

были обнаружены не только в ЖКТ, но и в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндокарде и эндотелиальных клетках [6, 7]. Показаны положительное влияние ГПП1 на миокард в условиях ишемии [8, 9], а также улучшение систолической и диастолической функций сердца при введении ГПП1 пациентам с сердечной недостаточностью [10]. Предполагается, что связывание ГПП1 с его рецептором в миокарде повышает продукцию циклического аденозинмонофосфата и активирует протеинкиназу А, что приводит к увеличению клеточного захвата глюкозы и улучшению сократимости. Данный инкретин повышает чувствительность кардиомиоцитов к инсулину и способствует поступлению глюкозы в клетки миокарда [11, 12].

Однако период полужизни ГПП1 – всего около 1,5 мин, после чего происходит его быстрая инактивация с помощью фермента ДПП4. При СД2 эффект инкретинов выражен меньше. Так, ГИП при СД2 не оказывает инсулинотропного действия. Напротив, ГПП1 сохраняет свои свойства, однако его концентрация существенно снижается. Для повышения физиологического уровня данного гормона необходимо применение таких препаратов, как ингибиторы ДПП4 [5]. Механизм их действия заключается в конкурентном связывании трансмембранного гликопротеина, что приводит к увеличению количества циркулирующих в крови инкретинов [13].

В настоящее время в России используются следующие представители группы ингибиторов ДПП4: вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. Представляет интерес анализ особенностей каждого препарата и их влияния на органы-мишени при СД2.

Из критериев выбора препарата для конкретного пациента важны их действие при нарушении функции печени и почек и влияние на сердечно-сосудистую систему.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДПП4 ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Нарушение функции печени той или иной степени является ограничением к применению некоторых препаратов этой группы. Так, согласно инструкции, не рекомендуется применять вилдаглиптин у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, в том числе при активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаргатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН). Кроме того, в течение 1-го года лечения рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. В случае выявления активности аминотрансфераз в ≥ 3 раза выше ВГН, а также при появлении желтухи или других признаков нарушения функции печени вилдаглиптин следует отменить [14].

Интересные данные представлены М. Ligueros-Saylan, J. Foley, A. Schweizer и соавт. (2010). Авторы провели анализ 38 клинических испытаний I и III фазы, в которых изучалось применение вилдаглиптина у больных СД2. Более 7500 пациентов принимали вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сутки, при этом число лиц с уровнем АЛТ более чем в 2 раза выше ВГН было сопоставимо с таковым в группе больных, получавших препарат сравнения или плацебо. Авторами сделан вывод, что применение вилдаглиптина не связано с повышением риска поражения печени [15]. В исследовании М. Macauley, K. Hollingsworth, F. Smith и соавт. (2015) показано снижение уровня АЛТ через 6 мес приема данного препарата [16], что свидетельствует об отсутствии негативного влияния вилдаглиптина на функцию печени.

Назначение ситаглиптина возможно у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без коррекции дозы. Y. Arase, F. Suzuki, M. Kobayashi и соавт. (2011) изучили безопасность ситаглиптина у больных СД2 и вирусным гепатитом С. В работе продемонстрированы эффективность и удовлетворительная переносимость препарата, значимых отклонений уровней АЛТ и АСТ от нормы не наблюдалось [17]. Кроме того, ситаглиптин обладает гепатопротективными свойствами. Так, при неалкогольной жировой болезни печени у лиц с СД2 прием ситаглиптина в течение 4 мес сопровождался снижением не только HbA1c, но и уровней АЛТ, АСТ и γ -глутамилтранспептидазы [18].

Ряд препаратов этого класса можно применять при снижении функции печени. Известно, что саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5) с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина. Саксаглиптин выводится из организма как с мочой, так и с желчью, но основная часть препарата (75%) – почками. В связи с этим нет необходимости контролировать уровни печеночных ферментов, и данный препарат может применяться у пациентов как с легкими, так и с тяжелыми нарушениями функции печени [19].

Относительно новый ингибитор ДПП4 – линаглиптин – также выделяется преимущественно с желчью через кишечник. Наличие печеночной недостаточности не влияет на его фармакологические свойства и выбор дозы [20]. Это продемонстрировано исследованием U. Graefe-Mody, P. Rose, S. Retlich и соавт. (2012), в котором сравнивали фармакокинетику линаглиптина у 33 пациентов с разной степенью печеночной недостаточности. Обнаружено, что накопление препарата и почечная экскреция неизмененного линаглиптина у больных разных групп были сопоставимы. Авторами показаны хорошая эффективность и переносимость препарата без изменения его дозы у пациентов с нарушением функции печени [21].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДПП4 ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

При обсуждении влияния ингибиторов ДПП4 на функцию почек следует отметить, что большинство препаратов этой группы выводятся почками (кроме линаглиптина), и соответственно данный факт будет влиять на режим дозирования лекарственного средства.

Так, согласно инструкции, вилдаглиптин не рекомендуется применять у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (включая терминальную стадию почечной недостаточности и необходимость проведения гемодиализа – ГД) [14]. Для лиц с умеренным и тяжелым нарушением функции почек рекомендованная доза вилдаглиптина – 50 мг/сут [22]. Безопасность и эффективность этого ингибитора ДПП4 изучали V. Lukashevich, A. Schweizer, Q. Shao и соавт. (2011). В исследовании были включены 515 пациентов с умеренным и выраженным снижением функции почек, а также пациенты, которых лечили ГД. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у них составляла соответственно 30–50 и <30 мл/мин/1,73 м². Выявлено значимое снижение уровня HbA1c у пациентов как с умеренным, так и с выраженным нарушением функции почек по сравнению с группой плацебо. При этом частота нежелательных явлений и гипогликемии не превышала таковые в группе плацебо, однако случаи гиперкалиемии регистрировались чаще в группе

вилдаглиптина. В целом же авторами продемонстрирован удовлетворительный уровень безопасности вилдаглиптина у больных СД2 и с нарушением функции почек [23]. Аналогичные результаты получены при изучении безопасности и эффективности вилдаглиптина у 105 пожилых пациентов (старше 75 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ~ 35 мл/мин/1,73 м²). В данной работе продемонстрированы хорошая переносимость и эффективность препарата; частота нежелательных явлений в группе вилдаглиптина была сопоставима с таковой в группе плацебо или ниже [24].

H. Ito, M. Mifune, E. Matsuyama и соавт. (2013) изучали действие вилдаглиптина у 5 пациентов, которых лечили ГД, и 10 пациентов, перенесших перитонеальный ГД. У данной категории больных отмечалось снижение уровня HbA1c, при этом степень улучшения гликемического контроля зависела от исходного состояния углеводного обмена и уровня HbA1c. Авторы отмечают эффективность вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут у пациентов на ГД или перенесших перитонеальный ГД [25]. Кроме того, проводилось пилотное исследование, показавшее, что вилдаглиптин может способствовать уменьшению альбуминурии у пациентов с СД2, тем самым улучшая функцию почек [26].

При изучении влияния ситаглиптина на функцию почек обнаружено, что препарат снижает альбуминурию у больных СД2, оказывая таким образом нефропротективное действие [27]. Однако при нарушении функции почек, согласно инструкции по применению препарата, требуется снижать его дозу в зависимости от клиренса креатинина [28]. По данным рандомизированного исследования, в которое были включены 65 пациентов, принимавших ситаглиптин в дозе 25 мг/сут в течение 24 нед, препарат показал свою эффективность и хорошую переносимость пациентами с тяжелой почечной недостаточностью [29].

Применение саксаглиптина ограничено у больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов на ГД в связи с тем, что он выводится почками. У таких больных доза препарата должна быть снижена до 2,5 мг/сут [19]. В работе R. Frederich, R. McNeill, N. Berglind и соавт. (2012) показано существенное снижение уровня HbA1c в сравнении с таковым в группе плацебо при применении саксаглиптина в дозе 2,5 мг в течение 52 нед у 170 лиц с СД2 и нарушением функции почек. При этом наибольший эффект наблюдался у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [30]. В исследовании SAVOR-TIMI обнаружено, что саксаглиптин способствует снижению альбуминурии у лиц с СД2 и сниженной функцией почек независимо от исходной почечной функции [31].

Единственным ингибитором ДПП4, фармакокинетика которого не зависит от функции почек, является линаглиптин, и соответственно не требуется коррекции его дозы при нарушении функции почек [32]. Это было подтверждено в японском ретроспективном исследовании. 216 пациентов, принимавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут, были разделены на группы в зависимости от СКФ: ≥ 60 ; 59–45 и <45 мл/мин/1,73 м². В ходе исследования существенных различий между группами в уровнях HbA1c через 6 мес приема препарата не наблюдалось. Авторами сделан вывод, что линаглиптин эффективен как средство терапии СД2 у пациентов с почечной недостаточностью [33].

В другое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены 133 пациента с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м²). Применение

линаглиптина в дозе 5 мг привело к более выраженному снижению HbA1c, чем в группе плацебо, после 12 нед терапии. При этом на протяжении всего периода исследования функции почек оставались стабильной [34].

Кроме того, в обобщенном метаанализе 4 плацебо-контролируемых исследований III фазы при участии 217 пациентов с СД2 и микроальбуминурией показано снижение соотношения альбумин/креатинин в моче на 28% через 24 нед приема линаглиптина, что может свидетельствовать о нефропротективных свойствах препарата [35]. Позже М. Соорер, V. Perkovic, J. McGill и соавт. (2015) представили обобщенные данные 13 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических испытаний, в которых принимали участие 5466 человек (3505 пациентов группы линаглиптина и 1961 пациент группы плацебо). Выявлено, что линаглиптин снижает риск развития заболеваний почек на 16% по сравнению с таковым в группе плацебо [36].

ИНГИБИТОРЫ ДПП4 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих препаратов крайне важна в терапии СД2. Независимым фактором роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 являются колебания гликемии как в сторону повышения, так и в сторону чрезмерного снижения. В связи с этим один из критериев выбора препарата для лечения СД2 – его кардиоваскулярная безопасность. Влияние ингибиторов ДПП4 на состояние сердечно-сосудистой системы активно изучается как отечественными, так и зарубежными авторами. Однозначного мнения по этому вопросу пока нет. Так, М. Monami, I. Dicembrini, E. Mannucci (2014) указывают, что общий риск развития острой сердечной недостаточности выше у больных, получавших ингибиторы ДПП4, чем у больных, получавших плацебо или препараты других групп [37].

Однако в метаанализе 50 рандомизированных клинических исследований с участием 55 141 больного СД2, опубликованном S. Wu, I. Норрег, M. Skiba и соавт. (2014) с целью оценки кардиоваскулярной безопасности ингибиторов ДПП4, были получены иные результаты. Относительный риск общей смертности в группе пациентов, получавших ингибиторы ДПП4, был сопоставим с таковым в группе плацебо, но при сравнении с другими сахароснижающими препаратами отмечена тенденция к значительному его снижению на фоне ингибиторов ДПП4 [38]. В другом крупном ретроспективном исследовании, проведенном G. Fadini, A. Avogaro, L. Degli-Esposti и соавт. (2015), приняли участие 127 555 больных СД2. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от способа терапии: пациенты, которым были назначены ингибиторы ДПП4, тиазолидиндионы или препараты сульфонилмочевины. Оказалось, что на фоне приема ингибиторов ДПП4 риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности ниже, чем на фоне применения препаратов сульфонилмочевины [39].

Сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина изучалась как зарубежными, так и отечественными авторами. Имеются данные об отсутствии влияния вилдаглиптина на функцию миокарда у пациентов с СД2 и систолической дисфункцией [40]. Представляет интерес исследование, проведенное на кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО, в котором 60 больных СД2 наблюдали в течение 24 нед. Пациенты были разделены на 3 группы: 20 человек получали только вилдаглиптин, 20 – вилдаглиптин + мет-

формин и 20 – только метформин. Продемонстрировано, что при применении вилдаглиптина в режиме монотерапии и в сочетании с метформином наблюдалось уменьшение продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, а также повышалась толерантность к физической нагрузке благодаря улучшению энергетического метаболизма кардиомиоцитов [41]. В многоцентровом ретроспективном исследовании A. Sicras-Mainar и R. Navarro-Artieda (2014) показана более низкая частота сердечно-сосудистых событий в группе пожилых пациентов, получавших вилдаглиптин с метформином (4,4%), чем в контрольной группе (8,6%), получавшей метформин в комбинации с сахароснижающими препаратами других групп [42]. Кроме того, одним из важных эффектов вилдаглиптина является улучшение показателя липидного обмена. Отмечено влияние данного препарата на снижение уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности у больных СД2 [16, 43].

Как известно, уменьшение колебаний гликемии способствует предотвращению развития тяжелых макрососудистых осложнений СД2, в том числе – и со стороны сердечно-сосудистой системы. В работе А.С. Аметова и Е.В. Карповой (2010) показано, что терапия вилдаглиптином приводит к достоверному и клинически значимому снижению вариабельности гликемии в течение 1 сут [44].

Данные литературы по поводу влияния ситаглиптина на развитие кардиоваскулярных осложнений неоднозначны. Так, описан случай развития отека легких у пациента, получавшего терапию ситаглиптином [45]. Анализ данных 1025 пациентов с СД2 в сочетании с острым инфарктом миокарда и хронической болезнью почек показал, что применение ситаглиптина повышает риск повторного инфаркта миокарда у этой категории лиц, но не влияет на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ишемического инсульта и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности [46].

В связи с этим интересно исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), завершённое в декабре 2014 г. В течение 3 лет наблюдали 14 724 человека с СД2 в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Продемонстрировано, что в группе ситаглиптина частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации, не превышала аналогичные показатели в группе плацебо. Прием ситаглиптина не сопровождался увеличением числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [47]. В работе J. Green, M. Bethel, P. Armstrong и соавт. (2015) показано также, что ситаглиптин безопасен и не повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [48]. Кроме того, по данным T. Singh, V. Vangaveti, U. Malabu (2015), ситаглиптин оказывает более благоприятное влияние на течение атеросклероза у пациентов с СД2, чем другие ингибиторы ДПП4 [49]. При применении ситаглиптина отмечается более выраженное снижение уровня триглицеридов, чем при использовании глибенкламида [50].

Влияние саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему изучалось в крупном исследовании SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial). В исследование были включены 16 492 пациента старше 40 лет из 26 стран; длительность исследования составила 2,5 года. У всех пациентов наряду с СД2 в анамнезе были сердечно-сосудистые

заболевания (около 80% всех участников исследования) или множественные факторы сердечно-сосудистого риска. Пациенты были разделены на 2 группы: лица, получавшие плацебо, и лица, которые в дополнение к стандартной терапии получали 5 мг/сут саксаглиптина [51]. Показано, что саксаглиптин не влияет на риск развития ишемических кардиоваскулярных осложнений, но повышает риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Однако частота госпитализаций существенно снижалась с увеличением длительности приема саксаглиптина. При этом у пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, не увеличивалась частота достижения первичной конечной сердечно-сосудистой точки [31], что позволяет предположить отсутствие негативного влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистый прогноз.

Влияние линаглиптина на сердечно-сосудистую систему показано в обобщенном анализе 8 проспективных клинических исследований III фазы с участием 5239 пациентов с СД2 [52]. 3319 человек принимали линаглиптин, 1920 — препарат сравнения. Применение линаглиптина не ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистого риска. Отмечен более низкий риск развития кардиоваскулярных событий на фоне приема линаглиптина. J. Rosenstock, N. Marx, D. Neubacher и соавт. (2015) также оценили сердечно-сосудистую безопасность линаглиптина, проанализировав 19 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью >12 нед, в которых приняли участие 9459 пациентов. Установлено, что линаглиптин не повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности у больных СД2 [53].

В настоящий момент проводятся более масштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина: CAROLINA (сравнение линаглиптина и глимепераида) и CARMELINA (платебоконтролируемое исследование кардиоваскулярной безопасности и почечных исходов на фоне применения линаглиптина). Планируется закончить исследования к 2017–2018 гг.

Таким образом, ингибиторы ДПП4 представляют собой достаточно безопасные и эффективные сахароснижающие препараты. Основные их преимущества — глюкозозависимый эффект, низкий риск гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела. Эти препараты не оказывают негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и положительно влияют на липидный обмен (вилдаглиптин, ситаглиптин). В инструкциях по применению ряда этих препаратов имеются указания на ограничение их применения у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени (вилдаглиптин, ситаглиптин). Однако при их использовании у лиц без тяжелых поражений печени негативного влияния не наблюдается. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза большинства ингибиторов ДПП4 (кроме линаглиптина) должна быть снижена. Линаглиптин — единственный ингибитор ДПП4, дозу которого не требуется изменять в зависимости от состояния функции печени, почек и возраста больного.

Литература

1. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, fourth edition (2011). <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. — 2000; 321: 405–12.

3. Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике // *Пробл. эндокринолог.* — 2009; 55 (4): 3–6.
4. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes // *Diabet. Obes. Metab.* — 2008; 10 (Suppl. 3): 14–21.
5. Романов Г.Н. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: новые возможности эффективной и безопасной оптимизации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Мед. новости*. — 2013; 3: 15–9.
6. Wei Y., Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide 1: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences // *FEBS Lett.* — 1995; 358: 219–24.
7. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects // *Horm. Metab. Res.* — 2004; 36: 842–5.
8. Nikolaidis L., Mankad S., Sokos G. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion // *Circulation*. — 2004; 109: 962–5.
9. Read P., Khan F., Dutka D. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease // *Heart*. — 2012; 98 (5): 408–13.
10. Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A. et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure // *Diabet. Vasc. Dis. Res.* — 2004; 1: 40–3.
11. Nikolaidis L., Elahi D., Hentosz T. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 2004; 110: 955–61.
12. Bhashyam S., Fields A., Patterson B. et al. Glucagon like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alphaMAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy // *Circulat. Heart Fail.* — 2010; 3: 512–21.
13. Joseand T., Inzucchi S. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors // *Diabet. Vasc. Dis. Res.* — 2012; 9 (2): 109–16.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Галвус (вилдаглиптин). Регистрационный номер: ЛРС-008119/08.
15. Ligueros-Saylan M., Foley J., 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 // *Diabet. Obes. Metab.* — 2010; 12 (6): 495–509.
16. Macauley M., Hollingsworth K., Smith F. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015; 100 (4): 1578–85.
17. Arase Y., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus // *Hepatol. Res.* — 2011; 41 (6): 524.
18. Schweizer A., Dejager S., Foley J. et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: metaanalysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population // *Diabet. Obes. Metab.* — 2010; 12 (6): 485–94.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Онглиза® (саксаглиптин) Регистрационный номер: ЛРС-008697/10.
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента (линаглиптин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012.
21. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2012; 74 (1): 75–85.
22. He Y., Kulmatycki K., Zhang Y. et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2013; 51 (9): 693–703.
23. 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 // *Diabet. Obes. Metab.* — 2011; 13 (10): 947–54.
24. Schweizer A., Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment // *Diabet. Ther.* — 2013; 4 (2): 257–67.
25. Ito H., Mifune M., Matsuyama E. et al. Vildagliptin is Effective for Glycemic Control in Diabetic Patients Undergoing either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis // *Diabet. Ther.* — 2013; 4 (2): 321–9.

26. Tani S., Nagao K., Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2013; 13 (6): 443–50.
27. Mori H., Okada Y., Arai T. et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diab. Invest.* – 2014; 5 (3): 313–9.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин). Регистрационный номер: ЛРС-003200/07.
29. Kothny W., Lukashevich V., Foley J. et al. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial // *Diabetologia.* – 2015; [Epub. ahead of print].
30. Frederich R., McNeill R., Berglind N. et al. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2012; 4 (1): 36.
31. Udell J., Bhatt D., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial // *Diabet. Care.* – 2015; 38 (4): 696–705.
32. Экспертный совет по применению нового ингибитора ДПП-4 ТРАЖЕНТА (линаглиптин) в лечении сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* – 2012; 2: 103–4.
33. Ito H., Abe M., Antoku S. et al. Comparison of the antidiabetic effects of linagliptin among groups with a normal renal function and a mild or severe renal impairment - retrospective observation study of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015; 16 (3): 289–96.
34. McGill J., Sloan L., Newman J. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabet. Care.* – 2013; 36 (2): 237–44.
35. Groop P., Cooper M., Perkovic V. et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction // *Diabet. Care.* – 2013; 36 (11): 3460–8.
36. Cooper M., Perkovic V., McGill J. et al. Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015; [Epub. ahead of print].
37. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014; 24 (7): 689–97.
38. Wu S., Hopper I., Skiba M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants // *Cardiovasc. Ther.* – 2014; 32 (4): 147–58.
39. Fadini G., Avogaro A., Degli Esposti L. et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database // *Eur. Heart J.* – 2015; [Epub. ahead of print].
40. Kim J., Samson S. Cardiovascular effects of incretin therapy in diabetes care // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2014; 12 (6): 303–10.
41. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. «Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечнососудистую недостаточность // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013; Спецвып. №1: 26–31.
42. Sicras-Mainar A., Navarro-Artieda R. Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2014; 8: 811–8.
43. Shimodaira M., Niwa T., Nakajima K. et al. Beneficial effects of vildagliptin on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2015 [Epub. ahead of print].
44. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибиторов ДПП-4 // *Сахарный диабет.* – 2010; 2: 69–75.
45. Belice T., Yuçer S., Kizilkaya B. et al. Noncardiac Pulmonary Edema induced by Sitagliptin Treatment // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2014; 3 (4): 456–7.
46. Chen D., Wang S., Mao C. et al. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease and acute myocardial infarction: A nationwide cohort study // *Int. J. Cardiol.* – 2015; 181: 200–6.
47. Merck. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit.
48. Green J., Bethel M., Armstrong P. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2015; [Epub. ahead of print].
49. Singh T., Vangaveti V., Malabu U. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and their potential role in the management of atherosclerosis-A review // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2015 [Epub. ahead of print].
50. Koren S., Shemesh-Bar L., Tirosh A. et al. The Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Ar-terial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients // *Diabetes Technol. Ther.* – 2012; [Epub. ahead of print].
51. Scirica B., Bhatt D., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2013; 369 (14): 1317–26.
52. Johansen O., Neubacher D., von Eynatten M. et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012; 11 (3).
53. Rosenstock J., Marx N., Neubacher D. et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015; 14 (1): 57.

A DIFFERENTIATED APPROACH TO PRESCRIBING DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS

Professor **A. Verbovoy, MD**; **Yu. Dolgikh**, Candidate of Medical Sciences;
A. Pashentseva, Candidate of Medical Sciences
 Samara State Medical University

Diabetes mellitus is one of the most common diseases. Medications from different groups are used to treat this disease. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are relatively novel representatives of sugar-lowering drugs. The efficacy and safety of the drugs in patients with hepatic and renal dysfunction and their effect on cardiovascular risk are analyzed.

Key words: diabetes mellitus type 2, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, incretins, cardiovascular risk.