



Шишко Е.И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Преимущества Вилдаглиптина в лечении сахарного диабета 2-го типа у пациентов с хронической болезнью почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: shishkoel@gmail.com

Резюме

Последние годы ознаменовались ростом хронической болезни почек, особенно среди пациентов с сахарным диабетом. Диабетическое поражение почек – сложный и многофакторный процесс, сопровождающийся развитием гломерулосклероза и приводящий к развитию терминальной хронической болезни почек.

Проведен обзор литературы и отмечено безопасное использование ингибитора дипептидилпептидазы-4, в том числе вилдаглиптина, как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с хронической болезнью почек 3–5-й ст. Это расширяет возможности многопланового подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц пожилого возраста с низким значением скорости клубочковой фильтрации. Обоснована целесообразность применения в комбинированной терапии вилдаглиптина и метформина.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, хроническая болезнь почек, нежелательные явления, сахарный диабет, безопасность, пожилые

Shyshko E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Benefits of Vildagliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: shishkoel@gmail.com

Abstract

Recent years have been marked by an increase in chronic kidney disease (CKD), especially among patients with diabetes mellitus. Diabetic kidney damage is a complex and multifactorial process accompanied by the development of glomerulosclerosis and

leading to the development of terminal CKD. A review of the literature was conducted and the safe use of iDPP4, including vildagliptin, was noted both in monotherapy and in combination with other hypoglycemic drugs in patients with CKD 3–5 st. This expands the possibilities of a multidimensional approach to the treatment of type 2 diabetes in the elderly with a low glomerular filtration rate. The expediency of using combination therapy of vildagliptin and metformin is substantiated.

Keywords: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, vildagliptin, chronic kidney disease, adverse events, diabetes mellitus, safety, elderly

Постоянная тенденция роста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) во всех странах мира, в том числе и в Республике Беларусь, неудовлетворительный контроль основных метаболических показателей неизбежно приводят к увеличению его распространенности и появлению хронических осложнений. Последние годы ознаменовались драматическим ростом хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов с сахарным диабетом. Эти две большие медицинские проблемы тесно взаимосвязаны, поскольку диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии.

Так как в большинстве развитых стран мира СД2 является предметом наблюдения врачей общей практики и/или терапевтов, соответственно, важной задачей интерниста является определение стратегии терапии диабета с учетом резервов почечной функции и состояния сердечно-сосудистой системы.

С одной стороны, при впервые выявленном СД2 у пациента уже может иметь место наличие артериальной гипертензии, гломерулосклероза и других заболеваний почек со сниженной скоростью фильтрации, а с другой стороны, на фоне некомпенсированного уровня гликемии у пациента с уже имеющимся диабетом постоянно происходит токсическое действие глюкозы на почечные канальцы. Как в первом, так и во втором случае врачу важно оценить состояние почечной функции для дальнейшей коррекции медикаментозного лечения, что не всегда является простой задачей.

Диабетическое поражение почек – сложный и многофакторный процесс, сопровождающийся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящий к развитию терминальной стадии ХБП. В развитии данного осложнения задействованы как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [1]. На момент постановки диагноза приблизительно у 50% пациентов с СД2 наблюдается повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 25–50%, но симптомы чаще зависят от возраста, длительности диабета, компенсации углеводного обмена и контроля артериального давления (АД) [1, 2]. Но в то же время, несмотря на осведомленность о факторах риска и успехи в медикаментозной компенсации повышения АД, углеводного и липидного обменов, приблизительно у 20–40% пациентов с СД развивается диабетическая нефропатия (ДН) [3].

Хроническая гипергликемия с избыточным образованием конечных продуктов гликирования, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия приводят как к гемодинамическим (гиперфильтрация), так и структурным нарушениям почек (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, утолщение гломерулярной базальной

мембраны, уменьшение количества подоцитов в клубочке и их структурно-функциональные изменения, увеличение мезангиального матрикса), а следовательно, к развитию и прогрессированию ДН [4, 5].

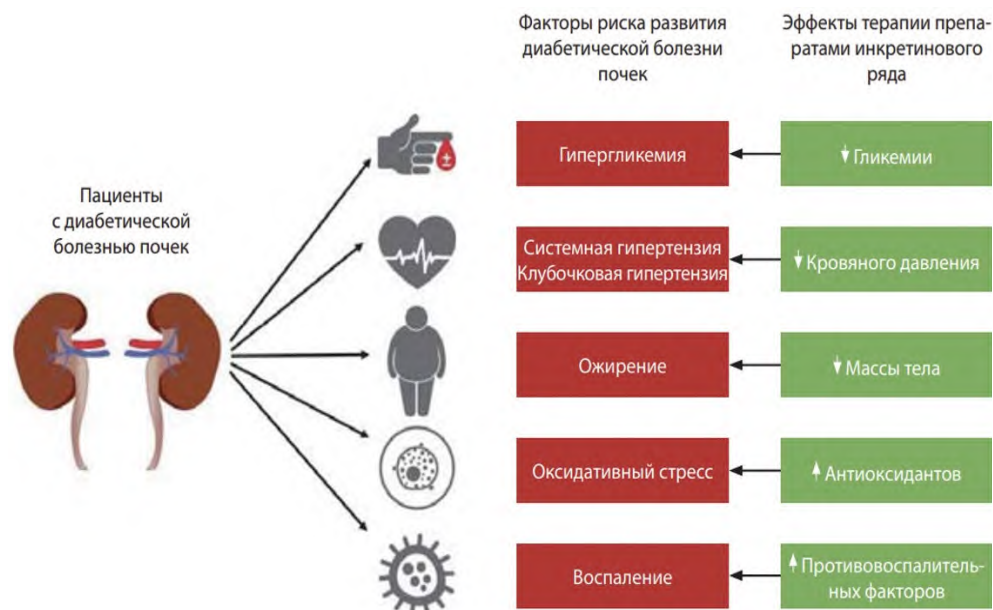
Наиболее ранним методом диагностики ДН признано определение микроальбуминурии (МАУ), т. е. высокоселективной экскреции белка с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин в ночной порции мочи. МАУ диагностируют также и по соотношению альбумин/креатинин в утренней моче, что исключает погрешности суточного сбора мочи. Исследование мочи на МАУ проводится через 5 лет после дебюта СД 1-го типа (СД1) и в момент установлении диагноза СД2, а далее ежегодно. Следует учитывать, что СД2 не редко диагностируется спустя 5–10 лет от его истинного начала, и наряду с диабетом большинство пациентов с СД2 могут иметь ряд сопутствующих патологий (АГ, ожирение, атеросклероз сосудов почек, нарушения пуринового обмена и др.), которые способствуют повреждению почек и прогрессированию почечной недостаточности [6].

Важным и надежным маркером преклинического периода снижения ренальной функции до того момента повышения креатинина, длительность которого может составлять 10–20 лет, является цистатин С. Он позволяет диагностировать ХБП при нормальной экскреции альбумина с мочой, т. е. на ранних стадиях развития ДН [7].

В дополнение к контролю гликемии существует необходимость в эффективной тактике ведения пациентов с СД2, сосредоточенной на многоплановом подходе, и прежде всего с учетом СКФ пациента. Согласно результатам крупных международных рандомизированных исследований сахароснижающие препараты из таких групп, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и препараты инкретинового ряда (агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4)), прямо или косвенно обладают нефропротективными свойствами или могут быть использованы у пациентов с ХБП 4–5-й ст. И аГПП-1, и идПП-4 показали положительный эффект на почечные исходы при ДН, так как они влияют на компоненты метаболического синдрома: ожирение, АГ и дислипидемию, снижают оксидативный стресс и воспаление, увеличивают натрийурез (см. рисунок).

В исследовании S. Zhang и соавт. на клеточной культуре подоцитов показано, что глюкагоноподобный пептид-1 частично ингибирует апоптоз подоцитов, индуцированный продуктами гликирования, вероятно, через уменьшение экспрессии RAGE и уровня окислительного стресса [8].

Препараты класса идПП-4 изучены в ходе множества контролируемых рандомизированных исследований в различных популяциях пациентов по всему миру. Они относятся к группе инкретинов, механизм действия которых основан на блокировании фермента дипептидилпептидазы-4 и обеспечивает деградацию глюкагоноподобного пептида 1-го типа и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида. Исследования показали, что фермент дипептидилпептидаза-4 имеет множество субстратов, один из которых фактор стромальных клеток-1а, широко экспрессирующийся в клетках дистальных канальцев, повышение активности которого приводило к повышенной натрийуретической активности [9, 10]. Это позволило продемонстрировать безопасность в отношении почечной функции, и даже наблюдалось снижение альбуминурии в течение 3–6 мес., тогда как СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения [11]. Кроме того, для данного класса препаратов



Нефропротективное действие препаратов инкретинового ряда [1] Nephroprotective effect of incretin drugs [1]

характерен крайне низкий риск гипогликемий, что позволяет использовать их у пожилых пациентов, в том числе и со сниженной СКФ, вплоть до терминальных стадий ХБП. К тому же отсутствие прибавки массы тела, хорошая переносимость, сердечно-сосудистая безопасность сделали группу иДПП-4 более предпочтительной, чем препараты сульфанилмочевины (ПСМ), для интенсификации терапии у пожилых людей [12–14]. Достаточно большое количество крупных рандомизированных исследований доказывает данное преимущество иДПП-4. Исследование, выполненное в Швеции, включающее 52 760 пациентов, причем 77% получали лечение метформином совместно с ПСМ и 23% – метформином в сочетании с иДПП-4. Частота встречаемости тяжелой гипогликемии, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин в когорте ПСМ составила 2,0, 19,6 и 24,6 на 1000 пациенто-лет, а в группе с иДПП-4 – 0,8, 7,6 и 14,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. Использование ПСМ в сравнении с иДПП-4 было связано с более высоким риском последующей тяжелой гипогликемии, фатальных и нефатальных заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности от всех причин [16].

На заседании Национального совета экспертов, которое состоялось в марте 2023 г. в Москве при участии членов Российской ассоциации эндокринологов, было отмечено, что стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 позволяет активировать эффект «положительной метаболической памяти», заключающийся в достижении и удержании оптимального контроля гликемии с дебюта заболевания, что приводит к снижению темпов прогрессирования СД2 и потребности в интенсификации сахароснижающей терапии [17, 18].

Доказательством такой рекомендации являлось исследование VERIFY, по результатам которого эффективность стартовой комбинации вилдаглиптина с метформином по достижению и удержанию гликированного гемоглобина HbA1c <7% значительно превышала эффективность отложенного добавления вилдаглиптина к монотерапии метформином [15, 25].

Данные объединенного анализа различных медицинских исследований, выполненных с препаратами из группы ИДПП-4, демонстрируют снижение скорости потери β -клеток более чем в 2 раза у пациентов с СД2, не получавших лечение в первые 3,8 года. Это определяет необходимость инициации сахароснижающей терапии с использованием препаратов, обладающих потенциалом сохранения функциональной активности β -клеток. Поэтому раннее применение этого класса препаратов в комбинации с метформином способно длительно удерживать контроль гликемии, что является приоритетным для назначения ИДПП-4 пациентам с СД2 в дебюте заболевания.

Анализ 17 клинических исследований, выполненных для оценки потенциала тройной комбинированной пероральной сахароснижающей терапии СД2, включающей ИДПП-4 (в том числе вилдаглиптин), в сочетании с метформином, ПСМ, тиазолидиндионами или ИНГЛТ-2, показал, что при добавлении вилдаглиптина к терапии данными препаратами улучшился гликемический контроль и отмечалась хорошая переносимость, а рост случаев гипогликемии регистрировался лишь при использовании в комбинации с ПСМ. Тройная пероральная комбинация сахароснижающих препаратов, включающая вилдаглиптин, является не только допустимым вариантом лечения пациентов с СД2, но и хорошей альтернативой инсулинотерапии. Эта комбинация вполне оправдана для снижения риска гипогликемических состояний [19]. В этом есть преимущество, особенно при развитии диабетической нефропатии у пациентов с СД2 и ХБП 3–5-й ст., так как использование оральных гипогликемизирующих препаратов в сочетании с данным осложнением лимитировано. В такой ситуации возможна комбинация ИДПП-4 с инсулином или ИНГЛТ-2, но с условием, что для большинства ИДПП-4 при наличии ХБП С3б–5 необходима коррекция дозы препарата [20].

Вилдаглиптин, являясь селективным ИДПП-4, на 85% выводится с почечной экскрецией, при этом 25% препарата выводится в неизменном виде, а остальное в виде неактивных метаболитов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью метаболиты всего лишь в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а максимальная концентрация практически не изменяется. Перед выведением вилдаглиптин практически полностью метаболизируется несколькими путями, не затрагивая систему цитохромов, и исключает взаимодействие с препаратами-ингибиторами или индукторами системы цитохрома P450 [21].

Сахароснижающая активность и безопасность вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки у пациентов с СД2 с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью были подтверждены результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ), продолжительность которого составила 52 недели [22]. В настоящее время вилдаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности: при средней и тяжелой почечной недостаточности (включая пациентов на гемодиализе и СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) вилдаглиптин рекомендован по 50 мг один раз в сутки, прием утром, при СКФ >50 мл/мин/1,73 м² – до двух раз в сутки по 50 мг.

Диссертационное исследование, выполненное в нашей стране, демонстрирует положительные результаты в отношении метаболических и гемодинамических эффектов добавления вилдаглиптина пациентам с СД2 к терапии гликлазидом и метформином (в виде улучшения контроля гликемии). Выявлено статистически значимое снижение подоцина в группе, получающей вилдаглиптин, и в то же время не было ассоциировано с улучшением компенсации СД2, что свидетельствует об уменьшении клубочкового почечного повреждения и может являться проявлением нефропротективных свойств вилдаглиптина [7].

В двойном слепом РКИ оценивались эффективность и безопасность вилдаглиптина (50 мг/сут) у пациентов с СД, который развился после трансплантации почки. В исследование было включено 33 реципиента, перенесших пересадку более 6 месяцев назад, со стабильно функционирующим трансплантатом. По результатам четырехмесячного наблюдения различий в СКФ и частоте нежелательных явлений между группами вилдаглиптина и плацебо не выявлено [23].

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные, в которых продемонстрированы плейотропные почечные эффекты практически у всех представителей иДПП-4, указывают, вероятнее всего, на класс-эффект в отношении почечной функции [24, 25]. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы 3 международных непатентованных наименования, которые относятся к иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин. Еще несколько лет назад широкому внедрению класса иДПП-4 мешало то обстоятельство, что длительное время эти препараты позиционировались в клинических рекомендациях как имеющие высокую стоимость. Вместе с тем доступность иДПП-4 постепенно увеличивается, что связано с выходом дженерических препаратов на белорусском рынке. Примером является лекарственный препарат Вилдиаб, капсулы 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь). По результатам рандомизированного открытого перекрестного исследования по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности в соответствии с требованиями п. 18 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85) было установлено, что препарат Вилдиаб, капсулы 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), и Галвус®, таблетки 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), являются биоэквивалентными: 90%-ные доверительные интервалы ([98,92–109,84%] и [96,60–112,35%] для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно) лежат в рамках установленных границ приемлемости (80,00–125,00%). Для производства лекарственного препарата Вилдиаб используется фармацевтическая субстанция компании МОЕНС, Испания. В 2024 г. согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь Вилдиаб включен в республиканский формуляр и перечень основных лекарственных средств, что позволяет выписывать его по льготным и бесплатным рецептам, а также вести приоритетный терапевтический подход у пациентов с ХБП, в том числе и в пожилом возрасте [26].

Таким образом, вилдаглиптин имеет ряд преимуществ в терапии СД2 у пациентов с ХБП:

- возможность использования в качестве препарата первого выбора, а также в комбинации с метформином, препаратами сульфанилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2, инсулином;

- возможность использования при наличии противопоказаний для применения метформина или других сахароснижающих препаратов при ХБП, в том числе у пожилых;
- не вызывает гипогликемий и прибавки массы тела, имеет доказательства кардио-васкулярной безопасности и отсутствия нефротоксичности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut–renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(2):88–103. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272>
2. Gheith O, Farouk N, Nampoori N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol.* 2016;5(1):49–56.
3. Rossing P, Persson F, Frimodt-Moller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther.* 2018;14 Suppl 1:S31–S37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.007>
4. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol.* 1992;23:1–34. doi: [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60961-8](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60961-8)
5. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12):2349–56. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V9122349>
6. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1–157. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13042> (In Russ.)
7. Vasilkova VN, Pchelina IYu, Borovets YaA, et al. Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2022;1(1):53–61. (In Russ.)
8. Zhang SS, Wu Z, Zhang Z, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits the receptor for advanced glycation endproducts to prevent podocyte apoptosis induced by advanced oxidative protein products. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(4):1413–1419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.050>
9. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutrit. Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(5):361–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.001>
10. Fioretto P, Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):395–8. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9845>
11. Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1030–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.008>
12. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:162–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.018>
13. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017;17(Suppl 1):226. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0571-8>
14. Misnikova IV. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the risk of developing cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *RMJ.* 2016;1:51–52. (In Russ.)
15. Demidova TYu, Kozhevnikov AA. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(6):334–339. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339> (In Russ.)
16. 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.
17. Shestakova EA. Second line therapy in type 2 diabetes: legacy effect activation. *Diabetes mellitus.* 2017;20(5):356–362. (In Russ.)
18. Shestakova MV, Vagapova GR, et al. National Council of Experts: the place of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2023;26(6):619–625. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13110> (In Russ.)
19. Barnett AH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion.* 2015;31(0):1919–193.
20. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res.* 2015;100:127–134. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>
21. 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.
22. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(11):1032–1039. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x>
23. Haidinger M, Wertzowa J, Hecking M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014;14(1):115–123. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12518>
24. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017;17(Suppl 1):226. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0571-8>
25. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
26. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22441613>