

Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, napetunina@mail.ru; тел.: 8-495-530-32-16, eLibrary SPIN-код 9784-3616

Гончарова Екатерина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая,

д. 8, стр. 2, goncharova_ev@inbox.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 7148-4669

Тельнова Милена Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, milena.telnova@mail.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 1007-4617

Трухина Любовь Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ

ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, lvtruhina@gmail.com; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 2388-3053

Мартirosян Нарине Степановна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, narinarine@list.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 1893-8030

РЕЗЮМЕ

Ежегодный рост распространенности СД2 привел к активным поискам управления заболеванием. В последнее десятилетие появились новые группы сахароснижающих препаратов, которые не только оказались эффективными в коррекции гипергликемии, безопасными в отношении гипогликемий, но и вошли в число препаратов первой линии терапии. Среди них средства с инкретиновой активностью – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4, глиптины). Ситаглиптин был первым в мире утвержденным ДПП-4 и уже с 2007 г. начал успешно применяться в России. В обзоре представлены данные по эффективности, безопасности (в т. ч. кардиобезопасности) применения ситаглиптина и накопившийся опыт его применения в терапии пациентов с СД2.

Ключевые слова: глиптины, ДПП-4, ситаглиптин, сахарный диабет 2-го типа, TECOS

Для цитирования: Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Трухина Л.В., Мартirosян Н.С. Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4. *Медицинский совет*. 2019; 4: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-14-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin: the world's first DPP-4 inhibitor

Nina A. PETUNINA, Ekaterina V. GONCHAROVA, Milena E. TELNOVA, Lyubov V. TRUKHINA, Narine S. MARTIROSYAN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2; 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Petunina Nina Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, napetunina@mail.ru, Work Phone: 8-495-530-32-16, eLibrary SPIN-code 9784-3616

Goncharova Ekaterina Valerievna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

(Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, goncharova_ev@inbox.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 7148-4669

Telnova Milena Eduardovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, milena.telnova@mail.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 1007-4617

Trukhina Lyubov Valentinovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute,

Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, lvtruhina@gmail.com, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 2388-3053

Martirosyan Narine Stepanovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, narinarine@list.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code

The prevalence of T2D is steadily increasing annually, which resulted in an active search for a way to control the disease. The last decade has seen a rise in the number of new groups of glucose-lowering drugs, which not only proved effective in the management of hyperglycemia and safe against hypoglycemia, but also joined the ranks of the drugs of the first-line therapy. Among them is incretin-active agents – type 4 dipeptidyl peptidases inhibitors (IDPP-4, glyptines). Sitagliptin was the world's first approved IDPP-4, and began to be used successfully in Russia since 2007. The review presents data on the efficacy, safety (including cardiac safety) of sitagliptin use and accumulated experience of its use in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: *gliptins, DPP-4, sitagliptin, diabetes mellitus, T2DM, TECOS*

For citing: Petunina N.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Sitagliptin: the world's first DPP-4 inhibitor. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-14-19>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Публикуемые данные Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) позволяют нам отслеживать почти ежегодную статистику заболеваемости сахарным диабетом (СД). Продолжается прогрессирующий рост распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2). Эта тенденция связана с ростом избыточного веса, ожирения, метаболического синдрома, увеличением продолжительности жизни населения и гиподинамией. Данные IDF о распространенности СД2 с 2000 по 2017 г. демонстрируют рост заболеваемости со 150 до более 425 млн взрослых во всем мире [1]. Данная статистика определила столь же растущие темпы поиска сахароснижающих препаратов, обладающих оптимальным профилем безопасности и эффективности.

Важным этапом развития диабетологии стало раскрытие новых патогенетических механизмов возникновения СД2. Это послужило основанием для создания инновационных групп сахароснижающих препаратов, действующих на одно или несколько звеньев патогенеза гипергликемии. Особое значение придается риску гипогликемий и вариабельности гликемии у пациентов, находящихся на сахароснижающей терапии, которые способствуют увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одними из таких средств являются препараты группы инкретинового ряда, которые достойно заняли нишу среди препаратов первой линии терапии [2].

ГЛИПТИНЫ КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ СРЕДСТВ С ИНКРЕТИНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Глиптины являются восьмым классом антидиабетических средств и входят в группу препаратов инкретин-направленной терапии. Это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, который за 11 лет успел хорошо зарекомендовать себя в клинической практике. Влияние данной группы средств осуществляется через несколько патофизиологических механизмов гипергликемии у пациентов с СД2. Глиптины представляют собой перорально вводимые иДПП-4 (DPP-4), продлевают действие гормонов инкретинов, включая глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), путем ингибирования их распада. Это улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, глав-

ным образом за счет подавления уровня глюкагона и увеличения секреции эндогенного инсулина глюкозозависимым образом. Действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, было названо «инкретиновый эффект». Инкретины представляют собой пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи К- и L-клетками кишечника и оказывающие влияние на гомеостаз глюкозы. Самой изученной из инкретинов представляется роль ГПП-1. В связи с коротким периодом полужизни ГПП-1 в клинической практике не представляется возможным использовать его в качестве натурального препарата. В связи с этим было предложено ингибирование фермента ДПП-4, разрушающего естественные инкретины организма. Таким образом, действие глиптинов основано на продлении действия эндогенного ГПП-1, вследствие чего повышается уровень и активность инкретинов. Это приводит к нормализации дисбаланса соотношения «инсулин/глюкагон»: β -клетками повышается глюкозозависимая секреция инсулина, а секреция глюкагона α -клетками подавляется. Это позволяет эффективно проводить коррекцию гипергликемии на фоне значительного снижения риска гипогликемий различной степени тяжести. Улучшение функции островковых клеток приводит к улучшению гликемического контроля [3, 4].

Дипептидилпептидазы сходны между собой по химической структуре. Биологическая роль большинства из них плохо изучена. Наиболее известной является протеаза класса ДПП-4. ДПП-4 является одним из многочисленных ферментов, относящихся к классу сериновых протеаз. Основная его функция заключается в быстрой инактивации олигопептидов в разных тканях и органах путем отделения от N-окончания двух аминокислот. Ген ДПП-4, расположенный на хромосоме 2 локуса 2q24.3 и состоящий из 26 экзонов, кодирующий белок из 766 аминокислот, имеет экспрессию в большинстве клеток организма. Учитывая все вышеизложенное, требуется тщательная оценка селективности действия всех фармакологических субстратов, используемых для ингибирования ДПП-4 [5]. Выявлено, что ДПП-4 постоянно нарушает передачу сигналов инсулина на уровне протеинкиназы В в нескольких первичных типах клеток, таких как адипоциты, скелетные мышцы. Кроме того, было показано, что наблюдается тенденция к более высокой экспрессии ДПП-4 в висцераль-

● **Таблица.** Данные по ситаглиптину и другим, применяемым в России глиптинам

● **Table.** Data on Sitagliptin and other glyptins used in Russia

Глиптин, международное непатентованное наименование	Впервые зарегистрирован в России	Завершенные протоколы и метаанализ по кардиобезопасности
Ситаглиптин	2007	TECOS
Вилдаглиптин	2008	VISUAL и метаанализ G. McInnes
Саксаглиптин	2010	SAVOR-TIMI
Линаглиптин	2012	CARMELINA
Алоглиптин	2014	EXAMINE и ENDURE

ной жировой ткани у худых людей, а у пациентов с ожирением DPP-4 значительно выше в висцеральных жировых тканях, чем в его подкожных аналогах. Экспрессия DPP-4 в обоих жировых депо значительно выше у тучных по сравнению с худыми, и его уровни положительно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ), размером подкожных и висцеральных адипоцитов, инсулином и лептином, а с такими параметрами, как возраст и адипонектин, была выявлена отрицательная корреляция [6–8]. DPP-4 рассматривается как адипокин, вырабатываемый полностью дифференцированными адипоцитами. Основное отличие со многими другими адипокинами заключается в том, что DPP-4 не секретируется адипоцитами напрямую, а высвобождается из плазматической мембраны в виде растворимого DPP-4 после протеолитического расщепления [6].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

Среди глиптинов, активно применяемых в настоящее время в России, можно выделить следующих представителей этого класса препаратов: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин (табл.).

Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по фармакокинетике можно условно разделить на два подкласса: пептидомиметики (вилдаглиптин, саксаглиптин) и непептидомиметики (ситаглиптин, линаглиптин, алоглиптин). Оба подкласса являются конкурентными обратимыми ингибиторами внеклеточного субстрата DPP-4. Предполагается, что фармакокинетические различия глиптинов отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Кроме того, отличия заключаются также в терапевтических дозах и кратности дозирования. В целом ингибиторы DPP-4 эффективно улучшают метаболический контроль, не требуют титрования дозы, обладают низким риском гипогликемии, не вызывают увеличения массы тела и обладают хорошей переносимостью [9].

Уже в исследовании III фазы по оценке фармакокинетических и фармакодинамических (ФК/ФД) свойств и переносимости многократных пероральных приемов

ситаглиптина один раз в день или два раза в день в отобранной популяции здоровых мужчин-добровольцев было показано, что многократные пероральные дозы ситаглиптина ингибировали активность DPP-4 в плазме и влияли на концентрации активного ГПП-1 дозозависимым образом, не вызывая гипогликемию [10]. Исследование Herman G.A. и др. по изучению фармакодинамики, фармакокинетики и переносимости ситаглиптина у пациентов с СД2 показало почти максимальную эффективность ситаглиптина по снижению глюкозы после однократного приема внутрь. Это было связано с ингибированием активности DPP-4 в плазме на уровне 80% или более и увеличением уровней активного ГПП-1 и ГИП в два раза или выше после перорального глюкозотолерантного теста [11]. Данные исследований ФК и ФД позволяют говорить, что ситаглиптин является мощным, конкурентным, обратимым ингибитором фермента DPP-4 с конечным периодом полураспада 11,8–14,4 ч и выводится преимущественно почками [12].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Основным направлением в лечении СД как прогрессирующего заболевания является снижение риска хронических и острых осложнений посредством своевременного управления и контроля [13]. Тяжелые макро- и микрососудистые осложнения, в свою очередь, осложняют выбор долгосрочной терапевтической тактики.

В связи с высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД актуальным является вопрос безопасности применения сахароснижающих препаратов в данной группе больных. Ряд препаратов ограничен для применения при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ХБП в стадии С5 (при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) является противопоказанием для всех сахароснижающих препаратов, кроме инсулина и глиптинов [2].

Оценка эффективности и безопасности ситаглиптина была проведена в 54-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у пациентов с СД2 и снижением СКФ от ≥ 30 до < 50 мл/мин/1,73 м² и тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией ХБП на гемодиализе. Пациенты имели исходные значения гликозилированного гемоглобина A (1с) (HbA1c) в диапазоне 6,5–10%. Были назначены (2:1) ситаглиптин (для 54 недель) или плацебо (в течение 12 недель) с последующим активным лечением глипизидом (в течение 42 недель). В данном исследовании ситаглиптин в целом показал хорошую переносимость и обеспечивал эффективный гликемический контроль у пациентов с СД2 и ХБП, включая пациентов с терминальной стадией на гемодиализе [14].

Отдельный интерес представляет применение, эффективность и безопасность сахароснижающих средств на разных этапах нарушения функции почек, но большинство исследований сфокусировано на пациентах с ХБП на стадиях С3–С5. С учетом этого было проведено сравнительное клиническое исследование ситаглиптина и вилдаглиф-

лозина (CompoSIT-R) у пациентов с СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем и незначительно сниженной функцией почек (СКФ ≥ 60 , но < 90 мл/мин/1,73 м²). Пациенты с исходным HbA1c от 7,0 до 9,5% были рандомизированы (1:1) в группы лечения ситаглиптином 100 мг и дапаглифлозином 5 мг с последующей титрацией через 4 недели до 10 мг в дополнение к базовой терапии метформином $\pm$ препарат сульфонилмочевины. Общий профиль безопасности препаратов был сопоставим, однако отмечалась более высокая частота генитальных микотических инфекций в группе дапаглифлозина. Результаты CompoSIT-R, опубликованные Scott et al. в 2018 г., продемонстрировали более выраженное снижение HbA1c на терапии ситаглиптином по сравнению с дапаглифлозином ($p = 0,006$) и хорошую переносимость терапии обеими препаратами в течение 24 недель лечения [15].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИТАГЛИПТИНА

Данные исследований позволяют предполагать кардиопротекторный эффект глиптинов у человека. В частности, назначение ситаглиптина в дозе 100 мг/сут пациентам с ИБС и сохраненной функцией левого желудочка в небольшом проспективном исследовании улучшало миокардиальный ответ ЛЖ на стресс, ослабляло постишемическое «оглушение», улучшало глобальную и региональную сократимость левого желудочка по сравнению с плацебо [16].

Обнадеживающе выглядят результаты применения ситаглиптина в сочетании с мобилизацией стволовых клеток под влиянием гранулоцитколониестимулирующего фактора при инфаркте миокарда. При использовании такая терапия оказывала позитивный эффект в отношении миокардиальной регенерации и была безопасной, что, возможно, открывает новые перспективы применения ситаглиптина [17].

Данные еще нескольких исследований также сообщили о положительных эффектах ситаглиптина. После 3-месячного лечения ситаглиптином были значительно улучшены показатели гликемического контроля, такие как HbA1c, гликированный альбумин и 1,5-ангидро-Д-глюцитол, а уровень адипонектина в сыворотке был значительно повышен без изменений массы тела. Эндотелиальная функция также улучшилась. Было также высказано предположение, что предшествующее хроническое лечение ситаглиптином может иметь кардиопротективный эффект у пациентов с диабетом, страдающих острым коронарным синдромом. Кроме того, у пациентов с высоким риском сердечной недостаточности после острого коронарного синдрома воздействие ситаглиптина не было связано с повышенным риском сердечной недостаточности de novo или другими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [18–21].

ВЛИЯНИЕ СИТАГЛИПТИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TECOS

В связи с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД2 в

2008 г. потребовалось проведение дополнительных исследований с целью подтверждения сердечно-сосудистой безопасности препаратов, в т. ч. для инновационного класса препаратов глиптинов. Профиль кардиобезопасности глиптинов был неоднократно изучен в исследованиях и метаанализах: TECOS (ситаглиптин), SAVOR-TIMI (саксаглиптин), CARMELINA (линаглиптин), EXAMINE и ENDURE (алоглиптин), VISUAL и метаанализ G.McInnes (вилдаглиптин) (табл.).

Постмаркетинговое исследование TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) было предпринято в связи с отсутствием данных о длительном влиянии на сердечно-сосудистые события при добавлении ситаглиптина к обычному лечению пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. TECOS по своему дизайну представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки сердечно-сосудистых исходов после лечения ситаглиптином у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии, включившее 14 671 пациента. В исследовании ситаглиптин или плацебо добавлялся к уже проводимому антидиабетическому лечению.

Включенные пациенты были старше 50 лет, имели СД2 и сопутствующие кардиоваскулярные заболевания при уровне гликированного гемоглобина 6,5–8,0%. Сопутствующая сахароснижающая терапия была в виде пероральных ССП (метформин, пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины) или инсулинотерапии (с или без метформина). Ситаглиптин применялся в дозе 100 мг в день или 50 мг в день для пациентов с нарушением функции почек. Первичные кардиоваскулярные исходы устанавливались при диагностировании кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или при госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После окончания 3-летнего периода результаты исследования показали, что добавление ситаглиптина к проводимому лечению не оказало существенного влияния на показатели основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По полученным в исследовании TECOS данным был сделан вывод, что среди пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием добавление ситаглиптина к обычному лечению, по-видимому, не приводит к увеличению риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или других неблагоприятных событий [22].

Эти данные подтверждаются также результатами обобщенного анализа 25 рандомизированных исследований, суммарно включающих, подобно исследованию TECOS, почти 15 000 пациентов. Целью данного анализа было сравнение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СД2, получавших или не получавших ситаглиптин. В анализ вошли 14 611 пациентов путем объединения данных 25 двойных слепых исследований, в которых пациенты рандомизировались для приема ситаглиптина в дозе 100 мг или в группу сравнения,

не применявшую ситаглиптин. Вошедшие в анализ исследования были ограничены продолжительностью не менее 12 недель (диапазон от 12 до 104 недель). Анализировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включая ишемические события и сердечно-сосудистые смерти. Анализы были выполнены в трех группах: вся группа из 25 исследований, группа из плацебо-контролируемых частей исследований ($n = 19$) и когорты из исследований, сравнивающих ситаглиптин с сульфонилмочевой ($n = 3$). Во всем когортном анализе 78 пациентов имели по крайней мере одно зарегистрированное событие, связанное с МАСЕ, 40 – в группе ситаглиптина и 38 – в группе, не получавшей ситаглиптин. Уровень заболеваемости с поправкой на воздействие составил 0,65 на 100 пациенто-лет в группе ситаглиптина и 0,74 в группе, не подвергавшейся воздействию (отношение заболеваемости = 0,83 [95% доверительный интервал (ДИ): 0,53, 1,30]). В анализе, сравнивающем ситаглиптин с плацебо, частота заболеваемости с поправкой на экспозицию составила 0,80 на 100 пациентов с ситаглиптином и 0,76 с плацебо (отношение заболеваемости = 1,01 [95% ДИ: 0,55, 1,86]). В анализе, сравнивающем ситаглиптин с сульфонилмочевой, частота заболеваемости с поправкой на экспозицию составила 0,00 на 100 пациенто-лет с ситаглиптином и 0,86 с сульфонилмочевой (отношение заболеваемости = 0,00 [95% ДИ: 0,00, 0,31]). Таким образом, объединенный анализ 25 рандомизированных клинических испытаний показал, что лечение ситаглиптином не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2. При субанализе более высокая частота сердечно-сосудистых событий была связана с приемом препаратов сульфонилмочевых в сравнении с ситаглиптином [23].

В клинической практики глиптины можно комбинировать с другими сахароснижающими препаратами: метформином, инсулином, тиазолидиндионами.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИТАГЛИПТИНА С МЕТФОРМИНОМ

Наиболее рациональной с позиций эффективности, безопасности и низкого риска гипогликемий является комбинация глиптинов с метформином. В связи с этим внедрены и широко используются фиксированные комбинации данных групп препаратов. Бесспорным преимуще-

ством их использования является удобство и, как следствие, более высокий комплаенс пациентов.

Фиксированные комбинации ситаглиптина и метформина хорошо изучены в рандомизированных исследованиях и пострегистрационных наблюдениях. Ограничениями данной фиксированной комбинации являются противопоказания каждого из компонентов препарата. В регионах Российской Федерации в ходе наблюдательной программы «Диа-Да» была проведена оценка эффективности и безопасности назначения комбинации «ситаглиптин + метформин» пациентам с СД2, получающим диетотерапию, или пациентам, некомпенсированным на монотерапии метформином. Наблюдение показало значительную эффективность в снижении гликемии и достижении целевых показателей HbA1c, низкую частоту нежелательных явлений и гипогликемий. В ходе исследований неоднократно показана эффективность и безопасность назначения комбинации «ситаглиптин + метформин» и преимущества перед комбинациями метформина с некоторыми другими сахароснижающими препаратами [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными преимуществами глиптинов является их нейтральное влияние на вес, пероральное введение, низкая частота гипогликемий и возможность применения при любой стадии хронической болезни почек. Данные многочисленных международных исследований подтвердили, что препараты ингибиторов ДПП-4 повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль.

В настоящее время глиптины являются чрезвычайно перспективным, активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов, применяемых для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД2.

Накопленные данные позволяют говорить о хорошей переносимости, эффективности и установленной по результатам исследований безопасности (в т. ч. кардиобезопасности) ситаглиптина и группы в целом, в т. ч. в составе фиксированных комбинаций с метформином. 

Поступила/Received 10.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diabetes Atlas 8ed. International Diabetes Federation, 2017. Online version of IDF Diabetes Atlas. www.diabetesatlas.org.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017;20(15):1–112. [Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Under the editorship of I.I. Dedov, M.V. Shestakov, A.Yu. Mayorov. Issue 8. *Sakharny Diabet*. 2017;20(15):1–112.] (In Russ).
3. Lankas G.R., Leitung B., Roy R.S., Eiermann G.J., Beconi M.G., Biftu T. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. 2005;54:2988–2994.
4. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Потапова С.А. Кардиоваскулярная безопасность глиптинов: акцент на алоглиптин. *Медицинский совет*. 2017;3:32–37. [Petunina N.A., Goncharova E.V., Potapova S.A. Cardiovascular safety of glyptins: focus on alogliptin. *Meditsinskij Sovet*. 2017;3:32–37.] (In Russ).
5. Drucker D.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30:1335–1343.
6. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60:1917–1925.
7. Rüter J., Hoffmann T., Demuth H.U., Moschansky P., Klapp B.F., Hildebrandt M. Evidence for an interaction between leptin, T cell costimulatory antigens CD28, CTLA-4 and CD26 (dipeptidyl peptidase IV) in BCG-induced immune responses of leptin- and leptin receptor-deficient mice. *Biol Chem*. 2004;385:537–541.
8. Aso Y., Terasawa T., Kato K., Jijima T., Suzuki K., Iijima T., Kawagoe Y., Mikami S., Kubota Y., Inukai T., Kasai K. The serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase 4 increases in response to acute hyperglycemia after an oral glucose load in healthy subjects: association

- with high-molecular weight adiponectin and hepatic enzymes. *Transl Res*. 2013;162:309–316.
9. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Гончарова Е.В. Роль вилдаглиптина в оптимизации гликемического контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2012;09:46–49. [Petunina N.A., Trukhina L.V., Goncharova E.V. Role of vildagliptin in optimizing glycemic control. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;09:46–49.] (In Russ).
 10. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y., Yi B., Laethem M., De Smet M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clinical Therapeutics*. 2006 January; 28(1):55–72.
 11. Herman G.A., Bergman A., Stevens C., Katy P., Yi B., Zhao P. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4612–9.
 12. Miller S., St Onge E.L. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug;40(7–8):1336–43.
 13. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Терехова А.Л. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии. *Сахарный диабет*. 2017; 20(6):441–448. [Petunina N.A., Goncharova E.V., Terekhova A.L. Diabetes Management. A new era of self-control: identifying trends and patterns of glycemia. *Sakharny Diabet*. 2017;20(6):441–448.] (In Russ).
 14. Chan J.C., Scott R., Arjona Ferreira J.C., Sheng D., Gonzalez E., Davies M.J. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jul;10(7):545–55.
 15. Scott R., Morgan G., Zimmer Z. Lam R.L.H., O'Neill E.A., Kauffman K.D. et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;1–9.
 16. Gomez N., Tuihirri K., Matheeuessen V., Mendes Da Costa A., Mahmoudabady M., Mathieu M. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardio-renal function in overpacing-induced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):14–21.
 17. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M., Hoole S.P., Dutka D.P. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):195–201.
 18. Hibuse T., Maeda N., Kishida K., Kimura T., Minami T., Takeshita E. et al. A pilot 3-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus – a randomized controlled trial START study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:96.
 19. Eurich D.T., Weir D.L., Simpson S.H., Senthilselvan A., McAllister F.A. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 2016 May;33(5):621–30.
 20. Nakamura K., Oe H., Kihara H., Shimada K., Fukuda S., Watanabe K., Takagi T. et al. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:110.
 21. Leibovitz E., Gottlieb S., Goldenberg I., Gevriyelov-Yusim N., Matetzky S., Gavish D. Sitagliptin pre-treatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:53.
 22. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
 23. Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3.
 24. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да». *Сахарный диабет*. 2010;3:57–60. [Shestakova M.V. Experience in using sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) in the treatment of type 2 diabetes in the Russian Federation: the results of the observational Dia-De program. *Sakharny Diabet*. 2010;3:57–60.] (In Russ).
 25. Ким С.С., Ким И.Ч., Ли К.Д., Парк Ч.Х., Ким Й.И., Ли Й.С. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:64–78. [Kim S.S., Kim I.Ch., Lee K.D., Park C.H., Kim I.I., Li Y.S. et al. Efficacy and safety of the fixed combination of sitagliptin / metformin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind study. *Endokrinologia: Novosti, Mnenia, Obuchenie*. 2017;4:64–78.] (In Russ).
 26. Pérez-Monteverde A., Seck T., Xu L., Lee M.A., Sisk C.M., Williams-Herman D.E. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011 Sep;65(9):930–8.
 27. Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:644–652.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name. Below the header, there are navigation links for 'новости' (news), 'архив' (archive), 'подписка' (subscription), and 'редакция' (editorial). The main content area features a 'новости' section with a list of recent articles and their dates, and an 'архив' section with a grid of years from 2002 to 2017. The website is designed with a green and white color scheme.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку 10% на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru