

Терапия сахарного диабета 2-го типа у коморбидных пациентов: место ситаглиптина

Ю.А. Долгих[✉], yulyadoll@mail.ru, С.В. Булгакова, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев
Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Сахарный диабет (СД) 2-го типа отличается высоким уровнем коморбидности. Частыми сопутствующими патологиями у лиц с СД2 являются заболевания сердечно-сосудистой системы, также часто встречаются заболевания органов пищеварения (хронический панкреатит, стеатоз печени, хронический гастрит), патология мочевыделительной и дыхательной систем, сопутствующие эндокринные заболевания, нарушения опорно-двигательного аппарата, патология нервной системы, апноэ во сне. Важными задачами лечения пациентов с СД2 являются также снижения рисков осложнений, сохранение функции β -клеток, увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества. Учитывая коморбидность пациентов с СД2 и, как следствие, применение большого количества препаратов, необходимо, чтобы гипогликемическая терапия была безопасной, хорошо переносилась, не оказывала негативного влияния на другие заболевания и не взаимодействовала с другими препаратами. Ситаглиптин продемонстрировал протективные свойства в отношении сохранения функции β -клеток, а также показал свою безопасность при применении у лиц пожилого возраста, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и умеренными нарушениями функции печени и почек. Кроме того, есть данные, что ситаглиптин имеет потенциальный кардиопротективный эффект, который был показан в исследованиях на животных. Таким образом, ситаглиптин может назначаться достаточно широкому кругу пациентов. В настоящий момент в России зарегистрирован только один препарат ситаглиптина, который полностью идентичен оригинальному, который выпускается в дозе 100 мг и принимается 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Такой режим дозирования удобен и повышает комплаентность пациента.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, гипогликемия, ситаглиптин

Для цитирования: Долгих ЮА, Булгакова СВ, Шаронова ЛА, Косарева ОВ, Тренева ЕВ, Мерзлова ПЯ, Курмаев ДП. Терапия сахарного диабета 2-го типа у коморбидных пациентов: место ситаглиптина. *Медицинский совет.* 2025;19(13):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2025-295>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of type 2 diabetes mellitus in comorbid patients: The place of sitagliptin

Yulia A. Dolgikh[✉], yulyadoll@mail.ru, Svetlana V. Bulgakova, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova, Dmitriy P. Kurmaev

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) type 2 is characterized by a high level of comorbidity. Frequent concomitant pathologies in individuals with DM type 2 are cardiovascular diseases, as well as diseases of the digestive system (chronic pancreatitis, liver steatosis, chronic gastritis), pathology of the urinary and respiratory systems, concomitant endocrine diseases, disorders of the musculoskeletal system, pathology of the nervous system, sleep apnea. Important tasks in the treatment of patients with DM type 2 are also to reduce the risk of complications, preserve the function of β -cells, increase life expectancy and maintain its quality. Given the comorbidity of patients with DM type 2 and, as a result, the use of a large number of drugs, it is necessary that hypoglycemic therapy is safe, well tolerated, does not have a negative effect on other diseases and does not interact with other drugs. Sitagliptin has demonstrated protective properties in terms of preserving β -cell function and has also proven its safety when used in elderly people, patients with cardiovascular diseases and moderate hepatic and renal impairment. In addition, there is evidence that sitagliptin has a potential cardioprotective effect, which has been shown in animal studies. Thus, sitagliptin can be prescribed to a fairly wide range of patients. Currently, only one sitagliptin drug is registered in Russia, which is completely identical to the original one – this is the drug Xelevia. The drug is available in a dose of 100 mg and is taken once a day, regardless of food intake. This dosing regimen is convenient and increases patient compliance.

Keywords: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, hypoglycemia, sitagliptin

For citation: Dolgikh YuA, Bulgakova SV, Sharonova LA, Kosareva OV, Treneva EV, Merzlova PYa, Kurmaev DP. Therapy of type 2 diabetes mellitus in comorbid patients: The place of sitagliptin. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(13):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-295>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидности является актуальной в современной медицине. Коморбидность – это наличие у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой этиопатогенетически или совпадающих по времени [1]. Часто коморбидности наблюдаются у пациентов старшего возраста, т. к. с возрастом увеличивается количество заболеваний у пациента. Одним из распространенных коморбидных заболеваний является сахарный диабет (СД) 2-го типа. На его фоне возникают поражения различных органов и систем, которые значительно усугубляют течение имеющейся сопутствующей патологии, отрицательно влияют на прогноз и повышают риск смертности. Распространенность СД2 настолько высока, что можно говорить об эпидемии. Технический прогресс, малоподвижный образ жизни и нерациональное питание способствуют росту СД2. По данным IDF Diabetes Atlas, количество больных СД в 2021 г. составляло 536 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, но с каждым годом эта цифра увеличивается и к 2030 г. ожидается прирост в 106 млн человек¹.

КОМОРБИДНОСТЬ И СД2

Для оценки коморбидности используются различные индексы и шкалы. В частности, например, для прогнозирования смертности у коморбидных пациентов используется индекс Чарлсона. Чем выше данный индекс, тем хуже прогноз для пациента. СД2 отличается высоким уровнем коморбидности. Отмечено, что значение индекса коморбидности Чарлсона ≥ 5 у пациентов с СД является независимым предиктором неблагоприятного прогноза для их жизни [2]. По данным И.В. Мадянова, индекс коморбидности положительно коррелировал с длительностью СД2 и максимальными значениями артериального давления (АД). Увеличение индекса коморбидности было связано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижением приверженности к лечению, возрастанием сосудистого риска и склонностью к гипогликемиям. Однако при этом индекс коморбидности практически не зависел от степени компенсации углеводного обмена [3].

При анализе структуры коморбидной патологии у пациентов с СД2 отмечено, что лидером являются заболевания сердечно-сосудистой системы, также часто встречаются заболевания органов пищеварения (хронический панкреатит, стеатоз печени, хронический гастрит), патология мочевыделительной и дыхательной систем, сопутствующие эндокринные заболевания, нарушения опорно-двигательного аппарата, патология нервной системы, апноэ во сне [4–6]. СД2 и сопутствующие ему состояния могут отягощать течение друг друга. Например, заболевания желудочно-кишечного тракта могут негативно влиять на компенсацию углеводного обмена [4]. Коморбидность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и СД2 достоверно ухудшает течение ХСН и негативно влияет на

качество жизни пациентов, а также способствует увеличению массы тела. Длительный стаж СД2 и гипергликемия оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов с ХСН, снижая их физическое и социальное функционирование и ухудшая психологическое здоровье [7].

На качество жизни пациентов также негативно влияют микро- и макрососудистые осложнения. Для профилактики хронических осложнений СД необходим адекватный контроль углеводного обмена: достижение целевых значений HbA1c, гликемии натощак и через 2 ч после еды. При этом гликемический профиль должен быть с низкой вариабельностью уровня глюкозы крови в течение суток. Высокая вариабельность гликемии негативно влияет на компенсацию пациентов и повышает риск развития хронических сосудистых осложнений СД2, особенно это касается сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

Актуальной проблемой также является многофакторный метаболический контроль, в частности, включающий также достижение целевых уровней АД и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Однако достижение целевых показателей метаболического контроля часто представляет собой сложную проблему для пациентов. Согласно данным американской программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), только 55% взрослых с СД2 достигают целевого уровня HbA1c менее 7% [9]. Лишь 25% больных достигают цели по трем параметрам – HbA1c, АД и ХС-ЛПНП, лишь 8% – по четырем – HbA1c, АД, ХС-ЛПНП и индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м². В связи с этим в стандартах оказания медицинской помощи больным СД Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2022 г. для снижения риска развития хронических осложнений СД рекомендуется многофакторный подход, включающий контроль гликемии, АД, липидного профиля, снижение сердечно-сосудистого риска и нефропротекцию [10].

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ СД2

Препаратом первой линии при лечении СД2 является метформин. Однако часто существует необходимость назначения нескольких препаратов. У части пациентов в дебюте СД2 ранняя комбинированная терапия может обеспечить дополнительные преимущества по долгосрочному удержанию гликемического контроля даже при незначительном повышении целевого уровня HbA1c [11]. Согласно рекомендациям российских эндокринологов выбор препаратов для лечения СД2 должен проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента. В частности, необходимо выявить доминирующую клиническую проблему пациента: риск или наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, риск гипогликемии [11].

В настоящее время лечение СД2 заключается не только в снижении уровня глюкозы крови и HbA1c. Важными задачами лечения пациентов с СД2 являются также снижения рисков осложнений, сохранение функции β -клеток,

¹ Global diabetes data report 2000–2045. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/world>.

увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества. Учитывая коморбидность пациентов с СД2 и, как следствие, применение большого количества препаратов, необходимо, чтобы гипогликемическая терапия была безопасной, хорошо переносилась, не оказывала негативно-го влияния на другие заболевания и не взаимодействовала с другими препаратами.

ДИСФУНКЦИЯ β -КЛЕТОК ПРИ СД2

В патогенезе СД2 имеет значение не только инсулино-резистентность, но и прогрессирующая утрата способности β -клеток продуцировать инсулин. Секреция инсулина зависит как от абсолютного количества β -клеток в островках Лангерганса (масса β -клеток), так и от продукции инсулина в каждой из этих клеток (функция β -клеток) [12]. В одном из исследований, проведенных с использованием образцов поджелудочной железы, полученных при аутопсии, было выявлено снижение массы β -клеток на 41% у худых и на 63% у страдающих ожирением пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД, сопоставимыми по возрасту и ИМТ [13]. Прогрессирование нарушений углеводного обмена от предиабета к манифестации СД2 происходит, когда недостаток секреторной функции β -клеток приводит к неспособности компенсировать инсулинорезистентность [14]. Кроме того, наблюдается отрицательная связь между количеством β -клеток и стажем СД2 [15]. Таким образом, масса β -клеток уменьшается по мере прогрессирования заболевания. Переход между стадиями нарушения функции β -клеток может происходить в любом направлении, что указывает на возможность восстановления нормальной секреторной функции [16]. Поэтому стратегия лечения СД2 должна быть ориентирована на сохранение β -клеток.

Перспективными препаратами в отношении сохранения β -клеток могут быть инкретинимиметики, в частности иДПП-4. Действие этой группы препаратов основано на ингибировании фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающего инкретины, в частности глюкагоноподобный пептид. Применение этих препаратов позволяет продлить действие глюкагоноподобного пептида. Также снижается секреция глюкагона. В результате происходит более физиологичная глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, чем при применении препаратов сульфонилмочевины. Стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 имеет преимущества по сохранению инсулин-секреторной функции [11].

Ситаглиптин – один из первых препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, безопасность, эффективность и протективные эффекты которого в отношении β -клеток изучались неоднократно.

В исследовании G. Derosa et al. изучалось влияние комбинации ситаглиптина и метформина на гликемический контроль, секрецию инсулина и инсулинорезистентность по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лечения. Было обследовано 178 пациентов, которые были разделены в группы «ситаглиптин + метформин» и «плацебо + метформин». Авторы оценивали через 3, 6, 9 и 12 мес. ИМТ, гликемический контроль,

инсулин плазмы натощак, HOMA-IR, HOMA- β , проинсулин плазмы натощак, соотношение проинсулина/инсулина плазмы натощак, С-пептид, глюкагон, ретинол-связывающий белок-4 (RBP-4), висфатин и хемерин. До начала исследования и через 12 мес. после начала приема ситаглиптина пациенты проходили комбинированный эугликемический гиперинсулинемический и гипергликемический клэмп с последующей стимуляцией аргинином. В результате было показано, что в обеих группах пациенты одинаково снизили массу тела и ИМТ. Однако в группе «ситаглиптин + метформин» показано более выраженное улучшение гликемического контроля, снижение глюкагона и HOMA-IR. Отмечено снижение проинсулина плазмы натощак и соотношения проинсулина/инсулина плазмы натощак, а также увеличение HOMA- β и ответа С-пептида на аргинин по сравнению с группой «плацебо + метформин». Что касается адипоцитокинов, то ситаглиптин лучше снизил уровни RBP-4, висфатина и хемерина по сравнению с плацебо. Таким образом, применение ситаглиптина способствует сохранению и улучшению функции β -клеток у пациентов с СД2 [17, 18].

В другом исследовании оценивалось влияние ситаглиптина на секрецию инсулина у японских пациентов с СД2 с помощью теста на толерантность к пище. В исследовании участвовали 21 пациент, которым давали завтрак (460 ккал) и измеряли уровень глюкозы и инсулина в плазме через 0, 30, 60, 120 и 180 мин после завтрака. Постпрандиальные профили оценивали исходно до начала лечения и через 3 мес. лечения ситаглиптином в дозе 50 мг/день или без лечения (контрольная группа). В результате было показано, что ситаглиптин значительно снизил уровень глюкозы в плазме на 60, 120 и 180 мин после завтрака и значительно повысил уровень инсулина в плазме на 0 и 30 мин. При этом в контрольной группе никаких существенных изменений не было. Данное исследование не является оптимальным, т. к. не было рандомизированным, но тем не менее демонстрирует эффективность ситаглиптина в отношении коррекции постпрандиальной гликемии и усиления инсулинового ответа на прием пищи [19].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Кардиоваскулярная патология является частым спутником СД2. Именно ССЗ являются основной причиной смерти этих пациентов – 52% [20]. Поэтому крайне важно, чтобы назначаемая сахароснижающая терапия имела благоприятный профиль безопасности в отношении ССЗ. В связи с этим интересно исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). В качестве первичной конечной точки было взято время до первого наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии [21]. В результате было продемонстрировано, что ситаглиптин не увеличивает риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта

миокарда и инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, а также госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [22, 23].

Ситаглиптин безопасен при применении, в т. ч. и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что было показано в работе L. Arnetts et al. Авторы исследовали, влияет ли ситаглиптин на колептин, осмоляльность, активацию системы аргинин-вазопрессина и потенциальную задержку жидкости по сравнению с плацебо у пациентов с ОКС и недавно обнаруженными нарушениями углеводного обмена (СД2 и нарушением толерантности к глюкозе). Было выявлено, что терапия ситаглиптином не связана с данными показателями и сопровождалась снижением риска повторного инфаркта, отека легких и острой почечной недостаточности [24]. Отмечено также, что ситаглиптин способствует улучшению функции β -клеток у пациентов с ОКС и впервые возникшими нарушениями углеводного обмена [25].

Кроме того, препараты группы иДПП-4 продемонстрировали плейотропный сердечно-сосудистый защитный эффект, не зависящий от их сахароснижающего действия. Они препятствуют развитию атеросклероза, улучшают функцию эндотелия, снижают артериальное давление и предотвращают повреждение миокарда [26]. Однако точные пути их воздействия на сегодняшний день пока не определены. Механизмы влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистую систему на данный момент изучаются. Возможно, положительные эффекты в отношении ССЗ связаны с противовоспалительными эффектами препарата. Показано, что лечение ситаглиптином в течение 6 нед. снизило плазменные маркеры слабовыраженного воспаления и молекулы клеточной адгезии (содержание С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6, интерлейкина-8, секретируемой фосфолипазы-A2, растворимой межклеточной адгезионной молекулы-1 и Е-селектина). Вероятно, это связано с улучшением углеводного обмена и повышением уровня ГПП-1 в плазме, т. к. отмечена обратная корреляция между уровнями ГПП-1 и СРБ [27]. S. Omoto et al. обнаружили, что у ситаглиптина есть адипонектинзависимый антиатеротромботический эффект, который может быть полезен для первичной профилактики атеротромбоза у пациентов с СД2 [28].

В исследованиях на животных было показано, что данный препарат имеет терапевтический потенциал при диабетической кардиомиопатии посредством регуляции сигнального пути янус-киназы/сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK/STAT). Было обнаружено, что ситаглиптин уменьшал гипергликемию, гиперлипидемию, соотношение массы миокарда к массе тела, окислительный стресс и воспаление, а также восстанавливал антиоксидантную защиту [29]. Также ситаглиптин уменьшал инфильтрацию бляшек макрофагами и повышал их стабильность у мышей *ApoE* (-/-). Возможно, это обусловлено ингибированием хемокин-индуцированной миграции моноцитов и высвобождения металлопротеиназы-9 [30].

Таким образом, ситаглиптин не только безопасен при применении у пациентов с СД2 и ССЗ, но и обладает потенциальными кардиопротективными свойствами.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СД2

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из частых спутников СД2. Нарушение функции почек возможно как из-за наличия сопутствующих заболеваний (хронический пиелонефрит и т. д.), так и вследствие диабетической нефропатии. Частота нефропатии при СД2 составляет 18,45% [20]. Снижение скорости клубочковой фильтрации может прогрессировать с возрастом, что особенно актуально для пациентов с СД2, т. к. большинство из них – лица старшего возраста. Также наличие диабетической нефропатии ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска и более низким качеством лечения [31]. Стадия ХБП у больного СД2 влияет на выбор сахароснижающих препаратов, т. к. некоторые из них могут быть противопоказаны при нарушениях функции почек. Ситаглиптин может применяться на любой стадии ХБП при условии уменьшения дозы при ХБП С3б-5 [Алгоритмы]. По данным рандомизированного исследования, в которое были включены 65 пациентов, препарат показал свою эффективность и хорошую переносимость пациентами с тяжелой почечной недостаточностью [32].

Клиническая эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с СД2 и начальной диабетической нефропатией изучалась в метаанализе W. Liu et al. По данным авторов, ситаглиптин эффективен в снижении протеинурии, улучшении функции почек и оказании противовоспалительного эффекта у пациентов с ранней стадией диабетической нефропатии [33]. Ранее H. Mori et al. также продемонстрировали снижение альбуминурии у больных СД2 на фоне применения ситаглиптина [34].

В рандомизированном клиническом исследовании GRADE сравнивали влияние на состояние почек при СД2 разных сахароснижающих препаратов: ситаглиптина, глимегирида, лираглутида и гларгина. В результате обнаружено, что в течение 5 лет среднее прогрессирование заболеваний почек было одинаковым у всех препаратов. Также не было выявлено неблагоприятных событий со стороны почек, связанных с назначением данных лекарственных средств, в т. ч. и ситаглиптина, что указывает на его безопасность у пациентов с СД2 в отношении функции почек [35].

Потенциальные нефропротективные эффекты ситаглиптина в настоящее время не ясны и активно изучаются на животных. Показано, что лечение ситаглиптином эффективно снижало уровни креатинина в сыворотке крови, азота мочевины в сыворотке крови и 24-часовую протеинурию. Авторы предполагают, что ситаглиптин, опосредуя модуляцию уровней адипокинов, повышает экспрессию нефрина и подоцина в почках, что оказывает положительное влияние на диабетическую нефропатию [36]. В другом исследовании было продемонстрировано, что ситаглиптин улучшал функцию почек и гистопатологические изменения у крыс с диабетической нефропатией, а также препятствовал воспалению и окислительному стрессу и повышал регуляцию пути фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (АКТ) (PI3K/АКТ) [37]. Также данный препарат способствовал инактивации почечного фиброза, что способствует предотвращению прогрессирования диабетической нефропатии [38].

Таким образом, ситаглиптин эффективен и безопасен у пациентов с СД2 и патологией почек и может применяться без коррекции дозы при легкой и умеренной почечной недостаточности.

СД2 И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

СД2 в большинстве случаев сочетается с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), что может сопровождаться нарушениями функции печени и повышением уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ). Назначение ситаглиптина возможно у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без коррекции дозы. Кроме того, изучалась безопасность ситаглиптина у больных СД2 в сочетании с вирусным гепатитом С. Была показана эффективность и удовлетворительная переносимость препарата, при этом значимых отклонений уровней АЛТ и АСТ от нормы не наблюдалось [39]. При сочетании СД2 с МАЗБП применение ситаглиптина показало свою эффективность и безопасность, при этом отмечено, что снижение HbA1c положительно коррелировало со снижением АЛТ и АСТ, особенно в группе с исходно более высоким уровнем HbA1c [40]. Вероятно, положительное влияние ситаглиптина на состояние печени в большей степени обусловлено контролем гликемии. Недавний метаанализ показал, что данный препарат не оказывает значимого влияния на функцию печени и уровни АЛТ и АСТ, но снижает уровень гамма-глутамилтранспептидазы [41].

СИТАГЛИПТИН У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И РИСК ГИПОГЛИКЕМИЙ

Так как большая часть пациентов с СД2 – это лица старше 60–65 лет, то актуальным является безопасность сахароснижающей терапии для этой категории пациентов. Одной из главных проблем лечения СД2 у данной категории пациентов является достижение целевого уровня гликемического контроля без риска гипогликемии. Гипогликемии негативно влияют на пациентов пожилого возраста и могут увеличивать риски сердечно-сосудистых осложнений, ухудшать качество жизни, когнитивную функцию [42]. Поэтому у лиц пожилого и старческого возраста предпочтительнее использовать сахароснижающие препараты с низким риском гипогликемии. Такими препаратами являются иДПП-4, т. к. их сахароснижающий эффект является глюкозозависимым [11]. Кроме того, есть данные о том, что использование иДПП-4 может оказывать положительное

влияние на потерю мышечной массы и ее функции [43], что также важно для этой категории пациентов.

Эффективность и безопасность ситаглиптина у лиц пожилого и старческого возраста изучались в ряде исследований [44, 45]. Так, по данным ретроспективного observationalного исследования с участием 831 пациента с СД2, которым назначался ситаглиптин в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими лекарственными средствами, эффективность, переносимость и безопасность этого препарата у больных пожилого и старческого возраста не отличались от лиц среднего возраста. А гипогликемии наблюдались только при применении в комбинации с производными сульфанилмочевины [44]. Аналогичные данные по ситаглиптину представлены в открытом многоцентровом проспективном исследовании (Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients), где также показана эффективность и безопасность применения данного препарата у пациентов старшей возрастной группы [45]. Ситаглиптин обладает безопасным профилем и может применяться у пациентов старшего возраста без риска развития гипогликемических реакций. Еще одним важным преимуществом препарата для лиц пожилого и старческого возраста является удобство и простота приема препарата – 1 раз в сутки независимо от приема пищи, что повышает комплаентность пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД2 встречаются в практике врача практически любой специальности. Как правило, они требуют особого внимания и индивидуального подхода. Высокий уровень коморбидности таких пациентов часто затрудняет выбор препаратов для сахароснижающей терапии. Препарат ситаглиптин эффективно улучшает компенсацию углеводного обмена без рисков гипогликемии, а также хорошо переносится, независимо от возраста пациента. Протективное действие в отношении сохранения функции β-клеток делает этот препарат перспективным для пациентов с СД2. Препарат безопасен для пациентов с ССЗ и патологией почек. Может применяться без коррекции дозы у пациентов с ХБП до С3а включительно, у пациентов с ХБП С3б-5 – с коррекцией дозы. Таким образом, ситаглиптин может назначаться достаточно широкому кругу пациентов. 

Поступила / Received 30.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2025
Принята в печать / Accepted 12.07.2025

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Шутов АМ, Ефремова ЕВ. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65–69. <http://doi.org/10.15829/17288800201926569>.
Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65–69. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/17288800201926569>.
2. Курникова ИА, Трусов ВВ, Чернышова ТЕ. Количественная оценка реабилитационных возможностей организма больных сахарным диабетом. *Фундаментальные исследования*. 2010;(2):45–51. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1635>.
3. Курникова ИА, Трусов ВВ, Чернышова ТЕ. Количественная оценка реабилитационных возможностей конституции больных сахарным диабетом. *Fundamental Research*. 2010;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1635>.
4. Мадьянов ИВ. Индекс коморбидности CHARLSON при сахарном диабете 2-го типа и его связь с некоторыми особенностями течения заболевания. *Здравоохранение Чувашии*. 2022;(2):27–33. <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.40.54.012>.
5. Madyanov IV. Charlson comorbidity index in type 2 diabetes mellitus and its relationship with some features of the disease course. *Healthcare of Chuvashia*. 2022;(2):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.40.54.012>.

4. Ахмадуллина ГИ, Курникова ИА. Коморбидная патология у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обсуждаем проблему и пути ее решения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;(2):77–84. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.047>.
Akhammadullina GI, Kournikova IA. Comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus: a discussion of the problem and its solutions. *International Research Journal*. 2022;(2):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.047>.
5. Учеваткина ТВ, Есина МВ, Величко МА, Савочкина МГ. Анализ коморбидности при сахарном диабете. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2022;(1-2):140–144. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ltzrts>.
Uchevatkina TV, Esina MV, Velichko MA, Savochkina MG. Analysis of comorbidity in diabetes mellitus. *Actual Scientific Research in the Modern World*. 2022;(1-2):140–144. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ltzrts>.
6. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(9):525–539. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>.
7. Корсакова ДА, Гаурт ВР. Оценка клинических показателей и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с коморбидностью по сахарному диабету 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(Suppl. 7):39–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zuzrkc>.
Korsakova DA, Gauert VR. Assessment of clinical indicators and quality of life in patients with chronic heart failure with comorbidity of type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(Suppl. 7):39–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zuzrkc>.
8. Климонтов ВВ. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология*. 2018;58(10):80–87. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>.
Klimontov VV. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>.
9. Wong ND, Patao C, Wong K, Malik S, Franklin SS, Iloeje U. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):505–513. <https://doi.org/10.1177/1479164113496828>.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkin OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
12. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab*. 2010;11(5):349–352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.009>.
13. Butler AE, Janso J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
14. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166–1173. <https://doi.org/10.1172/JCI119628>.
15. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl. 4):32–42. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x>.
16. Brown RJ, Rother KI. Effects of beta-cell rest on beta-cell function: a review of clinical and preclinical data. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3):14–22. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00272>.
17. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, Maffioli P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and β -cell function. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(17):2433–2442. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.730519>.
18. Derosa G, Carbone A, Franzetti I, Querci F, Fogari E, Bianchi L et al. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(1):51–60. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.05.022>.
19. Ohkura T, Fujioka Y, Sumi K, Nakanishi R, Shiochi H, Yamamoto N et al. Sitagliptin Improves the Impaired Acute Insulin Response during a Meal Tolerance Test in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Small-Scale Real-World Study. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):285–297. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0071-1>.
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
21. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (tecos) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular risks. *Am Heart J*. 2013;166(6):983–989.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.003>.
22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
23. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al.; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):126–135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103>.
24. Arnets L, Hage C, Brismar K, Catrina SB, Catrina SB, Norhammar A et al. Copeptin, insulin-like growth factor binding protein-1 and sitagliptin: A report from the BEta-cell function in Glucose abnormalities and Acute Myocardial Infarction study. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(4):307–311. <https://doi.org/10.1177/1479164116635997>.
25. Hage C, Brismar K, Efendic S, Lundman P, Rydén L, Mellbin L. Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities – the BEGAMI study. *J Intern Med*. 2013;273(4):410–421. <https://doi.org/10.1111/joim.12032>.
26. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1681–1685. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.398>.
27. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2014;63(9):1141–1148. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.004>.
28. Omoto S, Taniura T, Nishizawa T, Tamaki T, Shouzu A, Nomura S. Anti-atherosclerotic effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:339–345. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S84545>.
29. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, Mahmoud AM. Sitagliptin attenuates cardiomyopathy by modulating the JAK/STAT signaling pathway in experimental diabetic rats. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2095–2107. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S109287>.
30. Vittone F, Liberman A, Vasic D, Ostertag R, Esser M, Walcher D et al. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in Apoe (-/-) mice. *Diabetologia*. 2012;55(8):2267–2275. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2582-5>.
31. Russo GT, De Cosmo S, Viaggi F, Mirijello A, Ceriello A et al.; AMD-Annals Study Group. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0732-4>.
32. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, Rendell MS, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58(9):2020–2026. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3655-z>.
33. Liu W, Yu J, Yan Q, Wang L, Li N, Xiong W. Meta-analysis of the benefit of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes complicated with incipient nephropathy. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2545–2553. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6449>.
34. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014;5(3):313–319. <https://doi.org/10.1111/jdi.12142>.
35. Wexler DJ, de Boer IH, Ghosh A, Younes N, Bebu I; GRADE Research Group. Comparative Effects of Glucose-Lowering Medications on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: The GRADE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(7):705–714. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1487>.
36. Ashraf A, Akhtar T, Shabbir A, Aftab U, Shahzad M. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by upregulating renal nephrin and podocin expression through modulation of adipokines levels. *Fundam Clin Pharmacol*. 2023;37(3):549–555. <https://doi.org/10.1111/fcp.12864>.
37. Mohamed RH, Sedky AA, Hamam GG, Elkhatib L, Kamar SA, Adel S, Tawfik SS. Sitagliptin's renoprotective effect in a diabetic nephropathy model in rats: The potential role of PI3K/AKT pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36(2):324–337. <https://doi.org/10.1111/fcp.12736>.
38. Wang D, Zhang G, Chen X, Wei T, Liu C, Chen C et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2018;41(5):2784–2792. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3504>.
39. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N 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):524–529. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00798.x>.

40. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2014;61(130):323–328. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901133>.
41. Zhang Y, Cai T, Zhao J, Guo C, Yao J, Gao P et al. Effects and Safety of Sitagliptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2020;52(7):517–526. <https://doi.org/10.1055/a-1186-0841>.
42. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes. *Curr Geri Rep*. 2017;6:175–186. <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0215-z>.
43. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, Paolisso G. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):896–901. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.016>.
44. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging*. 2014;31(3):203–214. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0155-7>.
45. Umezawa S, Kubota A, Maeda H, Kanamor A. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:34. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0033-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих

Написание текста – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, П.Я. Мерзлова

Анализ материала – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Редактирование – Ю.А. Долгих, О.В. Косарева, Л.А. Шаронова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh

Text development – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Polina Ya. Merzlova

Material analysis – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Dmitriy P. Kurmaev

Editing – Yuliya A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0006-4531-9682>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4531-9682>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Polina Ya. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmaev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru