



# От исследований TECOS и ODYSSEE, систематического обзора и метаанализа к персонализированной терапии: эффективность и безопасность ситаглиптина

О.Д. Рымар, д.м.н., Т.М. Никитенко, к.м.н., А.К. Овсянникова, д.м.н.

Адрес для переписки: Оксана Дмитриевна Рымар, orymar23@gmail.com

Для цитирования: Рымар О.Д., Никитенко Т.М., Овсянникова А.К. От исследований TECOS и ODYSSEE, систематического обзора и метаанализа к персонализированной терапии: эффективность и безопасность ситаглиптина. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (29): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-29-36-42

*Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), или глиптины, – один из передовых классов пероральных сахароснижающих препаратов, которые блокируют разрушающее воздействие ДПП-4 на инкретиновые гормоны (глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид), тем самым увеличивая синтез и секрецию инсулина, а также подавляют секрецию глюкагона после приема пищи. В результате осуществляется контроль постпрандиального уровня глюкозы и уровня глюкозы в крови натощак.*

*На сегодняшний день ситаглиптин является самым изученным представителем иДПП-4. Однако интерес к нему как исследователей, так и врачей не снижается.*

*Применение ситаглиптина (препарата Кселевия) приводит к достоверному улучшению контроля метаболизма глюкозы. Он активно используется у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В статье представлены данные о высоком профиле безопасности и возможности эффективного комбинирования препарата Кселевия с другими сахароснижающими средствами. Кроме того, приведен обзор исследований, результаты которых свидетельствуют о целесообразности ранней инициации терапии СД 2 типа фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформином (препаратом Велметия). Фиксированная комбинация позволяет лучше придерживаться схемы лечения. Она оптимальна для молодых и пожилых пациентов с СД 2 типа, а также для лиц с редкими формами диабета.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, HNF1A-MODY, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин, Кселевия, Велметия, комбинированная терапия

## **Ситаглиптин**

Ситаглиптин – первый препарат из группы глиптинов. Он был одобрен к применению экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) в октя-

бре 2006 г. Таким образом, на данный момент времени опыт его использования насчитывает более 15 лет. Ситаглиптин – самый изученный представитель ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). Его эффективность и безопасность в комбинации с пре-



паратами других групп продолжают активно исследоваться.

На сегодняшний день установлено, что ситаглиптин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), постпрандиальной глюкозы и глюкозы плазмы натощак. При этом на фоне его применения значительная доля пациентов достигает целевого уровня HbA1c [1, 2]. Ситаглиптин практически не оказывает влияния на массу тела. В исследовании TECOS подтверждена не меньшая сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина, чем безопасность стандартной терапии. Показатели смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми событиями, были одинаковыми у принимавших ситаглиптин и плацебо (2,3%). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности также не различалась между группами ситаглиптина и плацебо. Безопасность ситаглиптина в отношении риска развития сердечной недостаточности была подтверждена в ходе дополнительного анализа данных исследования TECOS, в котором группы были стратифицированы по наличию или отсутствию патологии в анамнезе. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности оставалась одинаковой в обеих группах (отношение рисков (ОР) 1,00 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,83–1,20;  $p = 0,98$ ) [3]. Низкая частота гипогликемий при монотерапии ситаглиптином как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с СД 2 типа является следствием глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина [1, 4]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с желудочно-кишечным трактом, особенно диарея и тошнота, в группе ситаглиптина отмечались реже, чем в группе метформина (MET) [1]. Однако на фоне лечения ситаглиптином наблюдалось развитие специфических НЯ, таких как назофарингит, боль в спине, остеоартрит и боль в конечностях [5].

Согласно данным исследований, ситаглиптин улучшал постпрандиальные реакции инсулина и С-пептида, соотношение проинсулина и инсулина, показатели гомеостатической модели оценки функции  $\beta$ -клеток (НОmeostasis Model Assessment  $\beta$ , НОМА- $\beta$ ) и резистентности к инсулину (НОМА-IR) [1, 5, 6]. Известно, что при СД 2 типа масса  $\beta$ -клеток снижается примерно на 40–60% [7]. Это связывают с апоптозом  $\beta$ -клеток [7], а также с их дедифференцировкой (как следствие потери идентичности снижение секреции инсулина) или неблагоприятной трансдифференцировкой в  $\alpha$ -клетки (как следствие повышение секреции глюкагона) [8]. Указанные преобразования способны изменить соотношение  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток в островках поджелудочной железы в сторону увеличения последних [9]. На моделях животных показано, что глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – один из инкретинов, эффекты которого продлеваются при приеме ситаглиптина, снижает апоптоз  $\beta$ -клеток, стимулировал образование новых  $\beta$ -клеток из резидентных клеток-предшественников, дедифференцированных  $\beta$ -клеток или  $\alpha$ -клеток [8, 10, 11], вследствие чего нормализовалась масса  $\beta$ -клеток, а также соот-

ношение  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток в островках поджелудочной железы [12]. Кроме того, иДПП-4 продемонстрировали ряд положительных плейотропных эффектов, в частности, на эндотелий сосудов [13], липидный обмен [14] и артериальное давление [15].

### Комбинация с разными сахароснижающими препаратами при сахарном диабете 2 типа

Несмотря на преимущества иДПП-4 в целом и ситаглиптина в частности, должного контроля гликемии с помощью монотерапии удастся достичь не всегда. В процессе поиска способов повышения эффективности терапии СД были проанализированы данные о применении комбинации ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами. Так, комбинация ситаглиптина и глимепирида в дозе 0,5 мг/сут была эффективной и безопасной у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым глимепиридом в высоких дозах [16]. При использовании комбинации пиоглитазона с ситаглиптином отмечалось значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с применением пиоглитазона и плацебо [17]. Кроме того, при лечении комбинацией пиоглитазона и ситаглиптина значительно снижался уровень проинсулина в сыворотке крови натощак и изменялось соотношение проинсулина и инсулина по сравнению с терапией пиоглитазоном и плацебо ( $p < 0,01$ ). Такая терапия хорошо переносилась и не повышала риск развития гипогликемий – два случая против нуля случаев. В рандомизированном 24-недельном исследовании 40 пациентов с плохим контролем СД (HbA1c – от 7,0 до 8,5%) ситаглиптином были случайным образом разделены на две равные группы. В первой группе к ситаглиптину был добавлен репаглинид (ADD-ON,  $n = 20$ ). Вторая группа была переведена с ситаглиптина на репаглинид (SWITCH,  $n = 20$ ). К 24-й неделе в группе ADD-ON среднее изменение уровня HbA1c от исходного составило 0,87%, что было значительно больше, чем в группе SWITCH – 0,03% ( $p = 0,000$ ). Были отмечены значительные улучшения средних изменений уровня глюкозы плазмы натощак и площади под кривой (area under curve, AUC) глюкозы в группе ADD-ON по сравнению с группой SWITCH ( $p = 0,007$  и  $p = 0,001$ ). В группе ADD-ON, с одной стороны, среднее изменение уровня инсулина натощак было значительно снижено ( $p = 0,026$ ), с другой – секреция инсулина относительно повышения уровня глюкозы, определяемая как  $AUC$  инсулина :  $AUC$  глюкозы, значительно увеличилась по сравнению с группой SWITCH ( $p = 0,015$ ) [18]. В другом исследовании 103 пациента с плохо контролируемым СД 2 типа, получавшие инсулин аспарт 30, были случайным образом разделены на три группы: группа А (группа лечения непрерывной подкожной инфузией инсулина – помповая инсулинотерапия), группа В (помповая инсулинотерапия в сочетании с акарбозой), группа С (помповая инсулинотерапия в сочетании с ситаглиптином). Лечение продолжалось две недели. Доза инсулина



корректировалась в зависимости от уровня глюкозы. В последние три дня проводился 72-часовой непрерывный мониторинг уровня глюкозы. В группе С, которая получала комбинацию помповой инсулинотерапии с ситаглиптином, в отличие от группы А, в которой проводилась только помповая инсулинотерапия, в большей степени отмечалось снижение вариабельности уровня глюкозы в крови в течение дня, дозы инсулина, риска гипогликемий, а также улучшение функции  $\beta$ -клеток [19]. В другом сравнительном исследовании комбинации плацебо / ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (иАГ) с комбинацией иДПП-4/иАГ вторая ассоциировалась с большим снижением уровня HbA1c (средневзвешенная разница 1,2% (95% ДИ 1,6– -0,8)), глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной глюкозы без увеличения массы тела [20]. Риск развития гипогликемий и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта был одинаковым в группах.

В настоящий момент времени наибольшую привлекательность представляет терапия метформином и ситаглиптином в двойной или тройной комбинации с фиксированными дозами.

Метформин признан препаратом первой линии при СД 2 типа. Он может усилить эффект иДПП-4 за счет различных механизмов увеличения уровня ГПП-1 в крови [21].

В исследовании ODYSSEE сравнивалась продолжительность поддерживающей терапии СД 2 типа с использованием либо МЕТ и ситаглиптина, либо МЕТ и производного сульфонилмочевины (ПСМ) [22]. В нем приняли участие взрослые пациенты, которые не достигали целей на фоне монотерапии МЕТ и начали получать двойную терапию МЕТ и ситаглиптином или МЕТ и ПСМ в течение предыдущих восьми недель. Медиана продолжительности лечения МЕТ и ситаглиптином была достоверно больше ( $p < 0,0001$ ), чем таковая МЕТ и ПСМ, – 43,2 и 20,2 месяца. Разница между группами сохранялась после корректировки на исходные различия и сопутствующие факторы. В обеих группах было отмечено сопоставимое снижение уровня HbA1c (-0,6%). Однако частота гипогликемий до модификации лечения была ниже при применении МЕТ и ситаглиптина – 9,7 против 21,0%. Нежелательные явления, потенциально связанные с лечением, были зарегистрированы у 2,8 и 2,7% пациентов соответственно [22].

Необходимо отметить, что 16 марта 2023 г. состоялось заседание Национального совета экспертов, посвященное месту иДПП-4 в терапии СД 2 типа [23], на котором было отмечено, что стартовая комбинированная терапия МЕТ и иДПП-4 способствует активации эффекта позитивной метаболической памяти, заключающегося в достижении и удержании оптимального контроля гликемии с дебюта заболевания, что снижает темпы прогрессирования СД 2 типа и потребность в интенсификации сахароснижающей терапии [24]. Это является важным отличием данной комбинации от комбинации МЕТ и ПСМ.

В исследовании долгосрочной эффективности обеих комбинаций было показано, что сочетание МЕТ и иДПП-4 обеспечивало более надежный контроль гликемии по сравнению с сочетанием ПСМ и иДПП-4 [25].

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. в разделе «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов» комбинация МЕТ с иДПП-4 в дебюте СД 2 типа указана как имеющая преимущества в отношении долгосрочного гликемического контроля благодаря сохранению инсулин-секретирующей функции. Преимуществом использования данной комбинации в виде стартовой является универсальность с точки зрения дальнейшей интенсификации терапии. При необходимости третьим препаратом рассматриваемой комбинации могут стать натрий-глюкозный котранспортер 2, пиоглитазон, ПСМ, а также базальный инсулин [26].

Применение иДПП-4, в том числе ситаглиптина, активно изучалось у пациентов пожилого возраста. Согласно результатам одного из недавних мультицентровых рандомизированных исследований, добавление ситаглиптина позволяло достигать значения HbA1c менее 7,4% у 69,4% пациентов через шесть месяцев, что было значительно больше, чем при добавлении плацебо [27].

Выбор иДПП-4 у пациентов старше 60 лет основан на максимальной безопасности и умеренном сахароснижающем потенциале. Препараты данной группы обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемий, и могут применяться при любой стадии хронической болезни почек. Они не увеличивают массу тела, а также риск наступления сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому они являются наиболее предпочтительными для интенсификации терапии у пожилых.

Согласно мнению экспертов Национального совета экспертов, иДПП-4 показаны молодым пациентам для ранней инициации двойной комбинированной терапии, а также коморбидным пациентам пожилого и старческого возраста.

В июне 2024 г. были представлены результаты систематического обзора литературы и сетевого метаанализа в отношении эффективности и безопасности комбинации иДПП-4 и МЕТ при СД 2 типа [28]. Данная работа была запланирована, проведена и опубликована в соответствии с диаграммой PRISMA и зарегистрирована в Международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO (регистрационный номер CRD42021288932). Авторы сравнили комбинацию иДПП-4 и МЕТ с другими комбинациями пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и МЕТ, используемых при лечении СД 2 типа. В анализ были включены 62 исследования фаз II и III. Первичный результат оценивали по изменению уровня HbA1c, глюкозы плазмы



натошак и постпрандиальной глюкозы. Вторичными исходами безопасности были эпизоды гипогликемии, серьезные нежелательные явления (СНЯ), сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные события.

*Изменение уровня HbA1c относительно исходного.* Проанализированы 45 статей. Комбинация иДПП-4 и МЕТ продемонстрировала сопоставимое среднее снижение уровня HbA1c с комбинацией глинидов (ГЛН) и МЕТ. Средняя разница (СР) – 0,03 (95% ДИ 0,69–0,65). Кроме того, на фоне применения иДПП-4 и МЕТ отмечено большее среднее снижение значений HbA1c, чем на фоне приема комбинации ПСМ и МЕТ (СР 0,05 (95% ДИ -0,30–0,40)), тиазолидиндионов (ТЗД) и МЕТ (СР 0,69 (95% ДИ -0,016–1,400)), ПСМ и ТЗД (СР 0,21 (95% ДИ -1,30–1,71)) и монотерапии МЕТ (СР 0,33 (95% ДИ -0,12–0,78)), иАГ (СР 1,21 (95% ДИ -0,40–2,85)) и ПСМ (СР 0,79 (95% ДИ -0,75–2,35)).

*Среднее снижение уровня глюкозы плазмы натощак.* В 41 статье были доступны доказательства средних изменений глюкозы плазмы натощак.

При приеме иДПП-4 с МЕТ и ГЛН с МЕТ снижение уровня глюкозы плазмы натощак было сопоставимым (СР -1,09 (95% ДИ -9,31–11,77)). Однако комбинация иДПП-4 и МЕТ оказалась более эффективной по сравнению с комбинацией иАГ и МЕТ (СР 8,82 (95% ДИ -4,97–22,25)) и монотерапией МЕТ (СР 16,47 (95% ДИ 8,24–24,91)) и иАГ (СР 38,48 (95% ДИ 8,62–67,98)).

*Изменение уровня постпрандиальной глюкозы.* Проанализированы 12 статей. Парные сравнения показали, что иДПП-4 в комбинации с МЕТ способствовали большему среднему снижению уровня постпрандиальной глюкозы, чем комбинация ПСМ с МЕТ (СР 10,1 (95% ДИ -5,55–27,66)), по сравнению с МЕТ (СР 23,84 (95% ДИ 10,34–40,39)) и иАГ (СР 33,79 (95% ДИ -8,62–73,86)). Комбинации иАГ и МЕТ (СР -7,97 (95% ДИ -33,17–15,64)) и ГЛН и МЕТ (СР -7,02 (95% ДИ -32,26–20,55)) способствовали лучшему снижению значений глюкозы плазмы натощак по сравнению с комбинацией иДПП-4 и МЕТ. Эти различия были незначительными.

*Серьезные нежелательные явления.* Сеть была построена из 47 статей. Частота СНЯ при использовании иДПП-4 и МЕТ была ниже или сопоставима с таковой при применении ТЗД и МЕТ (ОР 1,02 (95% ДИ 0,72–1,36)), а также ПСМ и МЕТ (ОР 1,02 (95% ДИ 0,87–1,16)). Частота СНЯ была ниже на фоне терапии ПСМ и ТЗД (ОР 0,69 (95% ДИ 0,36–1,29)), МЕТ (ОР 0,81 (95% ДИ 0,55–1,16)), иАГ и МЕТ (ОР 0,78 (95% ДИ 0,35–1,70)), ГЛН и МЕТ (ОР 0,83 (95% ДИ 0,54–1,26)), иАГ (ОР 1,11 (95% ДИ 0,20, 6,91)), хотя эти различия не были статистически значимыми.

*Гипогликемия.* В анализ были включены 46 статей. Риск гипогликемий был меньше при использовании иДПП-4 с МЕТ по сравнению с применением ГЛН (ОР 1,47 (95% ДИ 0,03–30,00)) и ПСМ (ОР 2,54 (95% ДИ 0,41–15,31)) и статистически значимо меньше при терапии ГЛН с МЕТ (ОР 3,61 (95% ДИ 1,73–7,20)),

ПСМ с МЕТ (ОР 6,21 (95% ДИ 4,13–9,37)), а также ПСМ с ТЗД (ОР 8,29 (95% ДИ 1,70–40,64)). При этом комбинация иДПП-4 и МЕТ в отношении риска развития гипогликемий была сопоставима с комбинацией иАГ и МЕТ (ОР 0,99 (95% ДИ 0,27–3,42)) и монотерапией МЕТ (ОР 0,99 (95% ДИ 0,53–1,733)).

*Желудочно-кишечные события.* Сеть была построена из 33 статей. Частота желудочно-кишечных событий оказалась ниже для комбинации ТЗД и МЕТ и ПСМ, чем для комбинации иДПП-4 и МЕТ, – ОР 0,76 (95% ДИ 0,40–1,41) и ОР 0,59 (95% ДИ 0,17–1,92) соответственно. Количество желудочно-кишечных событий при использовании иДПП-4 с МЕТ было сопоставимым с количеством событий при применении ПСМ с МЕТ (ОР 1,03 (95% ДИ 0,72–1,46)), ГЛН с МЕТ (ОР 1,04 (95% ДИ 0,53–2,00)) и МЕТ (ОР 1,08 (95% ДИ 0,71–1,65)), хотя ниже по сравнению с использованием ПСМ с ТЗД (ОР 2,00 (95% ДИ 0,66–6,00)), иАГ с МЕТ (ОР 2,04 (95% ДИ 1,06–4,33)), иАГ (ОР 1,64 (95% ДИ 0,47–6,29)) и ГЛН (ОР 2,06 (95% ДИ 0,51–8,49)).

*Сердечно-сосудистые события.* Для анализа отобрано восемь статей. Частота сердечно-сосудистых событий была ниже при использовании ПСМ в комбинации с ТЗД (ОР 0,82 (95% ДИ 0,23–3,03)) и иАГ в комбинации с МЕТ (ОР 0,01 (95% ДИ 5,80–3,57 × 10<sup>-12</sup>)), хотя эта разница не была статистически значимой. Комбинация иДПП-4 и МЕТ характеризовалась меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, чем комбинации ТЗД и МЕТ (ОР 1,01 (95% ДИ 0,46–2,45)), ПСМ с МЕТ (ОР 1,06 (95% ДИ 0,61–2,06)) и монотерапией МЕТ (ОР 1,23 (95% ДИ 0,52–3,69)), хотя эти различия не были значимыми.

Авторы работы сделали вывод, что в отношении среднего снижения уровня HbA1c комбинация иДПП-4 с МЕТ сопоставима с комбинациями ГЛН с МЕТ, ПСМ с МЕТ, ТЗД с МЕТ, а также ПСМ с ТЗД. Данная комбинация оказалась сопоставимой с комбинациями с ТЗД и МЕТ, а также ПСМ и МЕТ в снижении частоты сердечно-сосудистых событий. Комбинация иДПП-4 с МЕТ продемонстрировала не только хорошую эффективность, но и хороший профиль безопасности по сравнению с другими традиционными ПССП.

### Терапия HNF1A-MODY

В литературе описаны случаи применения иДПП-4 при сахарном диабете взрослого типа у молодых (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY). MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в основе развития которых лежат патогенные варианты в генах, приводящие к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день зарегистрировано как минимум 14 различных типов MODY [29]. Каждый тип требует разных стратегий лечения. Ключом к оптимальной терапии наследственных типов СД является генетическая диагностика. Она обеспечивает правильную интерпретацию, а также оценку известных и новых вариантов в ассоциированных генах.





Один из самых распространенных типов MODY – *HNF1A*-MODY связан с патогенными вариантами в гене, кодирующем ядерный фактор гепатоцитов 1-α (*HNF1A*). У таких больных наблюдаются врожденные дефекты β-клеток. Нормогликемия обычно сохраняется до подросткового возраста, гипергликемия возникает из-за прогрессирующей потери функции β-клеток и секреции инсулина [30–32]. У 63% больных диабет развивается к 25 годам, у 94% – к 50 годам [33]. Данный феномен можно объяснить тем, что *HNF1A* также регулирует транскрипционную активность гена *SLC5A2*, кодирующего натрий-глюкозный ко-транспортер 2 и контролирующего порог почечной глюкозурии. При этом глюкозурия имеет место еще до нарушения углеводного обмена, что связано со снижением реабсорбции глюкозы в почках [30]. В дальнейшем появляется постпрандиальная гипергликемия. У лиц с *HNF1A*-MODY также наблюдаются постпрандиальная гиперглюкагонемия и повышенная выработка эндогенной глюкозы. При *HNF1A*-MODY после перорального введения глюкозы отмечается снижение инкретинового эффекта [34]. Помимо нарушения функции β-клеток и проксимальных канальцев почек, варианты *HNF1A* могут изменять другие типы клеток, в частности α- и L-клетки, хотя это еще предстоит выяснить. Дефектная передача сигналов рецептора ГПП-1, вызванная вариантами *HNF1A*, может быть вовлечена в эти клеточные нарушения.

У пациентов с *HNF1A*-MODY терапией первой линии являются ПСМ [35]. Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β-клетками путем связывания с рецептором сульфонилмочевины 1. Препараты данной группы связываются с мембранным белком, тесно связанным с аденозинтрифосфат-чувствительным  $K^+$ -каналом в β-клетке, что приводит к закрытию канала. В результате развивающейся деполяризации мембраны кальциевые каналы открываются, внутриклеточная концентрация  $Ca$  увеличивается, что и вызывает секрецию инсулина. Следовательно, применение ПСМ у пациентов с *HNF1A*-MODY позволяет стимулировать секрецию инсулина, несмотря на сниженную концентрацию аденозинтрифосфата в β-клетках [36].

Возможен безопасный перевод пациентов с инсулина на ПСМ.

Следует отметить, что вследствие высокой чувствительности к сульфонилмочевине в сочетании с нормальной или даже повышенной чувствительностью к инсулину терапия ПСМ эффективна для снижения гипергликемии, однако из-за глюкозо-независимого механизма действия она нередко ассоциируется с гипогликемией даже при использовании относительно низких доз, в связи с чем рекомендовано инициировать терапию ПСМ с минимальных доз [37]. Однако только более короткая продолжительность диабета, более низкие показатели  $HbA_{1c}$  и индекса массы тела

на момент постановки диагноза прогностически значимы в отношении успеха применения ПСМ. Пациенты, которые не соответствуют этим критериям при постановке диагноза, редко достигают оптимального контроля глюкозы в крови только с помощью ПСМ [35]. Кроме того, в доклинических исследованиях показано, что постоянное использование ПСМ нарушает функцию β-клеток, что, возможно, объясняет неэффективность лечения. При этом неизвестно, влияет ли оно на функцию α-клеток.

Через 25–35 лет от манифестации заболевания большинство пациентов вынуждены переходить на инсулинотерапию в связи с прогрессирующей недостаточностью β-клеток. Как следствие, возникал вопрос о необходимости адаптировать терапию без ПСМ на разных стадиях *HNF1A*-MODY. Именно поэтому были протестированы альтернативные методы фармакотерапии [38].

В небольших клинических исследованиях продемонстрирована эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 для подавления гиперглюкагонемии [39] или иДПП-4 в качестве дополнения к ПСМ [40, 41].

Представленные в литературе клинические случаи *HNF1A*-MODY подтверждают необходимость персонализированного подхода к терапии гипергликемии в данной популяции и потенциальную эффективность иДПП-4, в том числе ситаглиптина, в составе комбинированной терапии, в частности, для улучшения функции β-клеток [42].

### Заключение

Ситаглиптин является самым изученным представителем иДПП-4. В то же время интерес исследователей и врачей к данному препарату не снижается.

Применение ситаглиптина (препарата Кселевия) приводит к достоверному повышению контроля метаболизма глюкозы.

Представленные данные также свидетельствуют о высокой безопасности ситаглиптина, отсутствии влияния на массу тела и возможности его комбинирования с другими сахароснижающими препаратами.

Результаты исследований заставляют задуматься о ранней инициации лечения пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформином (препаратом Велметия). Фиксированная комбинация обеспечивает лучшее соблюдение режима лечения.

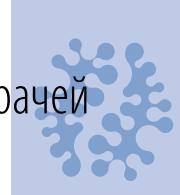
Комбинацию ситаглиптина и метформина можно рассматривать в качестве оптимального варианта у молодых и пожилых пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с редкими формами диабета. 🌐

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Статья подготовлена в рамках бюджетной темы FWNR-2023-0004.



## Литература

1. Aschner P, Katzeff H.L., Guo H., et al. Sitagliptin Study 049 Group. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (3): 252–261.
2. Katzeff H.L., Williams-Herman D., Xu L., et al. Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31 (6): 1071–1077.
3. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
4. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y., 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. *Clin. Ther.* 2006; 28 (1): 55–72.
5. Raz I., Hanefeld M., Xu L., et al. Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006; 49 (11): 2564–2571.
6. Charbonnel B., Karasik A., Liu J., et al. Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006; 29 (12): 2638–2643.
7. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52 (1): 102–110.
8. Talchai C., Xuan S., Lin H.V., et al. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure. *Cell.* 2012; 150 (6): 1223–1234.
9. Yoon K.H., Ko S.H., Cho J.H., et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (5): 2300–2308.
10. Habener J.F., Stanojevic V.  $\alpha$ -cell role in  $\beta$ -cell generation and regeneration. *Islets.* 2012; 4 (3): 188–198.
11. Lee Y.S., Lee C., Choung J.S., et al. Glucagon-like peptide 1 increases  $\beta$ -cell regeneration by promoting  $\alpha$ - to  $\beta$ -cell transdifferentiation. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2601–2614.
12. Mu J., Woods J., Zhou Y.P., et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55 (6): 1695–1704.
13. Cao F., Wu K., Zhu Y.Z., Bao Z.W. Roles and mechanisms of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in vascular aging. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 731273.
14. Shigematsu E., Yamakawa T., Kadonosono K., Terauchi Y. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6 (5): 327–335.
15. Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.
16. Umayahara R., Yonemoto T., Kyou C., et al. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. *Endocr. J.* 2014; 61 (12): 1163–1170.
17. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J., et al. Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2006; 28 (10): 1556–1568.
18. Nishimura A., Usui S., Kumashiro N., et al. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocr. J.* 2016; 63 (12): 1087–1098.
19. Wang R.R., Lv Z.M., Dan Y.P., et al. Effects of acarbose and siglitine on blood glucose fluctuation and islet  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33 (2): 365–374.
20. Min S.H., Yoon J.H., Hahn S., Cho Y.M. Efficacy and safety of combination therapy with an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (4): 893–902.
21. Preiss D., Dawed A., Welsh P., et al. DIRECT consortium group. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (3): 356–363.
22. Valensi P., de Pouvourville G., Benard N., et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab.* 2015; 41 (3): 231–238.
23. Шестакова М.В., Вагапова Г.Р., Викулова О.К. и др. Национальный совет экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (6): 619–625.
24. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти. *Сахарный диабет.* 2017; 20 (5): 356–362.
25. 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.
26. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2023.



27. Nagao M., Sasaki J., Sugihara H., et al. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 134.
28. Chen R., Li J., Chen D., et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors and metformin combinations in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024; 17: 2471–2493.
29. Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19 (27): 47–63.
30. Stride A., Ellard S., Clark P., et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1751–1756.
31. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (1): 413–420.
32. Younis H., Ha S.E., Jorgensen B.G., et al. Maturity-onset diabetes of the young: mutations, physiological consequences, and treatment options. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (11): 1762.
33. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4 (4): 200–213.
34. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young – type 2 and type 3. *Diabetes.* 2014; 63 (8): 2838–2844.
35. Bacon S., Kyithar M.P., Rizvi S.R., et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabet. Med.* 2016; 33 (7): 976–984.
36. Raile K., Schober E., Konrad K., et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1AMODY). *Diabet. Med.* 2015; 32 (4): 526–530.
37. Delvecchio M., Pastore C., Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther.* 2020; 11 (8): 1667–1685.
38. Naylor R.N., Patel K.A., Kettunen J.L.T., et al. Systematic review of treatment of beta-cell monogenic diabetes. *medRxiv.* 2023; 2023.05.12.23289807.
39. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care.* 2014; 37 (7): 1797–1805.
40. Lumb A.N., Gallen I.W. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor Sitagliptin1. *Diabet. Med.* 2009; 26 (2): 189–190.
41. Christensen A.S., Hædersdal S., Støy J., et al. Efficacy and safety of glimepiride with or without linagliptin treatment in patients with HNF1A diabetes (maturity-onset diabetes of the young type 3): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial (GLIMLINA). *Diabetes Care.* 2020; 43 (9): 2025–2033.
42. Katra B., Klupa T., Skupien J., et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12 (4): 313–316.

## From TECOS and ODYSSEE Studies, Systematic Review and Meta-Analysis to Personalized Therapy: Efficacy and Safety of Sitagliptin

O.D. Rymar, MD, PhD, T.M. Nikitenko, PhD, A.K. Ovsyannikova, MD, PhD

*Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*

Contact person: Oksana D. Rymar, orymar23@gmail.com

*Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors class or gliptins, are one of the advanced classes of oral antidiabetic drugs that block the destructive action of DPP-4 on incretin hormones (glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide), thereby increasing the synthesis and secretion of insulin, and also suppress the secretion of glucagon after meals. As a result, postprandial glucose levels and fasting blood glucose levels are monitored. Sitagliptin is the most studied representative of the DPP-4 pharmacotherapeutic group, and at the same time, the interest of researchers and doctors in it does not decrease.*

*The use of sitagliptin (Xelevia) leads to a significant increase in the efficiency of control of glucose metabolism. Xelevia is actively used both in monotherapy for T2DM and in combination with other hypoglycemic drugs. The article presents data on the high safety profile and the possibility of effective combination of the drug Xelevia with other hypoglycemic agents. In addition, a review of studies is presented, the results of which indicate the expediency of early initiation of T2DM therapy with a fixed combination of sitagliptin with metformin (Velmetium drug). The fixed combination allows you to better adhere to the treatment regimen. It is optimal for both young and elderly patients with T2DM, as well as people with rare forms of diabetes.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, HNF1A-MODY, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin, Xelevia, Velmetium, combination therapy