



# Кому назначать и чего ожидать от ингибиторов дипептидилпептидазы 4

*Широкая распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа, его хроническое течение, высокий риск развития осложнений и ранней инвалидизации представляют серьезную проблему для здравоохранения. Именно поэтому поиск наиболее оптимальных методов лечения для каждого конкретного пациента с СД 2 типа сохраняет актуальность.*

*В рамках XXV Школы эндокринологов профессора А.М. Мкртумяна были представлены современные подходы к выбору сахароснижающей терапии, а также имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности и безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы 4, почти 15 лет успешно применяющихся в клинической практике у больных СД 2 типа.*

По словам д.м.н., профессора кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Минздрава России, главного научного сотрудника отдела прогнозирования и инноваций диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России Екатерины Алексеевны ШЕСТАКОВОЙ, на сегодняшний день врачи располагают достаточно широким арсеналом препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа и соответственно возможностью выбора наиболее оптимальной опции для конкретного пациента. При выборе сахароснижающих препаратов на первый план сегодня выходят вопросы безопасности. Известно, что у подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа имеют место коморбидные заболевания, прежде всего

сердечно-сосудистые. Кроме того, сердечно-сосудистые события (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность) являются основными причинами смерти больных СД 2 типа.

С учетом связи СД 2 типа и сердечно-сосудистых событий эксперты Европейского кардиологического общества в 2023 г. разработали руководство по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. При назначении сахароснижающей терапии преимущество отдается препаратам с доказанным эффектом в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий. В качестве препаратов первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска у всех пациентов с СД 2 типа, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вне зависимости от гликемии эксперты указывают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонисты

рецепторов глюкагоноподобного пептида 1<sup>1</sup>.

К сахароснижающим препаратам с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью также относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), или глиптины.

В связи с этим возникают закономерные вопросы о месте ингибиторов ДПП-4 в терапии СД 2 типа и последовательности их назначения.

В российских клинических рекомендациях 2023 г. отмечено, что комбинированная терапия метформином и ингибитором ДПП-4 в дебюте СД 2 типа имеет преимущества в отношении долгосрочного гликемического контроля и сохранения функции β-клеток. Долгосрочный контроль гликемии и сохранение инсулинсекретирующей функции β-клеток на фоне данной комбинации препаратов в свою очередь положительно влияет на сердечно-сосудистую систему<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur. Heart J. 2023; 44 (39): 4043–4140.

<sup>2</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (25): 1–231.



## XXV Школа эндокринологов профессора А.М. Мкртумяна

Действительно, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 зарекомендовали себя как эффективные средства в снижении риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у всех пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако современный подход к ведению больных СД 2 типа должен быть основан на раннем назначении терапии, направленной на долгосрочное удержание гликемического контроля и профилактику развития сердечно-сосудистых событий. «Ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином в дебюте СД 2 типа могут рассматриваться в качестве обоснованной протективной терапии, способствующей замедлению прогрессирования СД 2 типа и его осложнений», – подчеркнула профессор Е.А. Шестакова. В реальной клинической практике при инициации терапии СД 2 типа роль комбинации ингибитора ДПП-4 с метформином явно недооценивается. Так, согласно данным Федерального регистра пациентов с СД 2 типа, в России в период с 2010 по 2022 г. как в дебюте заболевания, так и при его длительном течении (от двух до восьми лет) преобладало назначение монотерапии, в большинстве случаев монотерапии метформином. При этом доля использования двойных комбинаций не увеличивалась в зависимости от длительности СД 2 типа. Кроме того, наблюдалась недостаточная и отсроченная интенсификация сахароснижающей терапии, а также

низкая доля назначений комбинаций сахароснижающих препаратов, включающих инновационные препараты с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков<sup>3</sup>. Несмотря на доказанную эффективность комбинации метформина и ингибитора ДПП-4, в отечественной клинической практике в структуре двойных комбинаций по-прежнему наибольшая часть назначений приходилась на сочетание метформина с производными сульфонилмочевины<sup>3</sup>.

В исследовании VERIFY было показано, что ранняя комбинированная терапия метформином и ингибитором ДПП-4 (вилдаглиптином) обеспечивала более быстрый и длительный контроль над заболеванием<sup>4</sup>. Так, удержание гликемического контроля сохранялось на два года дольше по сравнению с поэтапной интенсификацией терапии.

В другом исследовании оценивались эффективность и безопасность начальной комбинированной терапии ингибитором ДПП-4 ситаглиптином и метформином у пациентов с СД 2 типа и неадекватным контролем гликемии<sup>5</sup>. В данной популяции комбинация ситаглиптина и метформина способствовала существенному и аддитивному улучшению гликемии. На фоне терапии отмечено улучшение функции  $\beta$ -клеток, определяемой с помощью гомеостатической модели (НОМА- $\beta$ ).

По словам профессора Е.А. Шестаковой, накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют, что ингибиторы ДПП-4

оказывают положительный клинический эффект при СД 2 типа, причем нишей для их применения являются ранние стадии заболевания. Согласно результатам клинических исследований и данным реальной практики, на ранних стадиях СД 2 типа необходимо сохранить остаточную функцию  $\beta$ -клеток, предотвратить прогрессирование СД, а также обеспечить длительный гликемический контроль с высоким уровнем безопасности. Важной задачей также является формирование базовой терапии СД 2 типа (метформин с ингибитором ДПП-4) для последующей интенсификации лечения. «В случае необходимости к комбинации метформина и ингибитора ДПП-4 может быть добавлен глифлозин или тиазолидиндион», – отметила профессор.

На сегодняшний день появляются новые данные о преимуществе назначения на старте лечения СД 2 типа ингибиторов ДПП-4 по сравнению с применением традиционных сахароснижающих препаратов. Так, в отличие от производных сульфонилмочевины, стимулирующих секрецию инсулина, ингибиторы ДПП-4 оказывают глюкозозависимое влияние на секрецию инсулина и глюкагона. Благодаря уникальному механизму действия они не только эффективно контролируют гликемию и сохраняют функцию  $\beta$ -клеток, но и не вызывают развития значимых побочных эффектов, таких как прибавка массы тела и повышение риска развития гипогликемий. Уникальные свойства ингибиторов ДПП-4 позволяют

<sup>3</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 104–123.

<sup>4</sup> Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394 (10208): 1519–1529.

<sup>5</sup> Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K., et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30 (8): 1979–1987.



рекомендовать их пациентам с хронической болезнью почек. В настоящее время в нашей стране широко используется ситаглиптин – первый зарегистрированный препарат из группы ингибиторов ДПП-4, обладающий большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности при СД 2 типа. Важными преимуществами ситаглиптина являются нейтральное влияние на массу тела и низкая частота гипогликемий. Применение ситаглиптина разрешено как в виде монотерапии, так в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2.

В состав препарата Кселевия® входит оригинальная субстанция ситаглиптина. Данный препарат может быть добавлен к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. На российском фармацевтическом рынке также представлена комбинация метформина и ситаглиптина – препарат Велметия®. Этот препарат предназначен для улучшения контроля гликемии у больных СД 2 типа при инициации терапии или неэффективности монотерапии. Фиксированная комбинация двух сахароснижающих препаратов с взаимодополняющими механизмами действия обеспечивает выраженное улучшение и удержание контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа. Велметия® оказывает протективный эффект на функцию β-клеток, что препятствует прогрессированию заболевания, а также на сердечно-сосудистую систему.

Возвращаясь к вопросу выбора сахароснижающей терапии, профессор Е.А. Шестакова отметила,

Благодаря последним исследованиям эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 появилась возможность изменить парадигму лечения СД 2 типа на ранних стадиях. Установлено, что применение препаратов данного класса, в том числе в составе комбинированной терапии, перспективно не только для коррекции углеводного обмена, но и для снижения сердечно-сосудистого риска

что особого подхода требуют пожилые пациенты с СД 2 типа. Основными требованиями к сахароснижающим препаратам для пожилых больных являются минимальный риск развития гипогликемий, отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности и взаимодействия с другими препаратами, а также удобство применения.

Ингибиторы ДПП-4 обладают рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов. Во-первых, их отличает наиболее благоприятный профиль безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемий. Во-вторых, препараты данного класса можно применять на любой стадии хронической болезни почек. В-третьих, они не увеличивают массу тела и риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Так, в соответствии с алгоритмом специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа ингибиторы ДПП-4 предпочтительнее, чем производные сульфонилмочевины, для интенсификации терапии у пожилых в связи с низким риском развития гипогликемий<sup>6</sup>.

Ранее говорилось о преимуществах назначения ингибиторов ДПП-4 на ранних стадиях СД 2 типа, однако не меньший интерес вызывают их возможности на продвинутых стадиях заболевания. В исследовании ASSIST-K, целью которого была оценка

эффективности и безопасности добавления ситаглиптина к разным режимам введения инсулина у пациентов с СД 2 типа, установлено, что добавление ситаглиптина позволяло улучшать гликемический контроль независимо от режима инсулинотерапии. Очевидно, что назначение ситаглиптина получающим инсулинотерапию может быть оправданным не только на ранних, но и на продвинутых стадиях заболевания<sup>6</sup>.

Таким образом, последние исследования эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 открывают широкие возможности для смены парадигмы лечения СД 2 типа на ранних стадиях. Применение препаратов данного класса, в том числе в составе комбинированной терапии, является перспективным не только для коррекции углеводного обмена, но и для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа.

Результаты исследований также свидетельствуют, что назначение ингибиторов ДПП-4 обеспечивает дополнительные преимущества в контроле гликемии на более поздних стадиях СД 2 типа.

Помимо высокой эффективности препараты данного класса обладают хорошей переносимостью и профилем безопасности, что позволяет использовать их у пожилых пациентов.

*Подготовила А. Горчакова*

<sup>6</sup> Takai M., Ishikawa M., Maeda H., et al. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: the ASSIST-K study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103 (3): e30–e33.