



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

# Возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в терапии сахарного диабета 2 типа с учетом персонализированного подхода

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, А.Н. Оранская, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в терапии сахарного диабета 2 типа с учетом персонализированного подхода. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-24-30

*Сахарный диабет (СД) признан пандемией мирового масштаба XXI в. Данным заболеванием страдает каждый десятый человек на планете. Раннее начало сахароснижающей терапии, направленной на максимальное количество патофизиологических мишеней, позволяет замедлить прогрессирование заболевания, а также предотвратить кардиоренальные осложнения. Как следствие, уже при постановке диагноза в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение комбинации метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), особенно с учетом возможностей последних сохранять инсулин-секретирующую функцию поджелудочной железы. По сравнению с традиционными методами лечения иДПП-4 значительно снижают уровень HbA1c с меньшим риском развития гипогликемий, что делает их перспективным вариантом интенсификации терапии.*

*Ситаглиптин – первый и наиболее изученный препарат группы иДПП-4. В статье рассматриваются отличия ситаглиптина от других представителей данного класса, а также приводятся примеры из клинической практики, демонстрирующие его возможности на старте терапии сахарного диабета 2 типа, а также на этапе интенсификации лечения пациентов с длительным течением СД 2 типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

**С**ахарный диабет (СД) признан пандемией мирового масштаба XXI в. В настоящее время официально зарегистрировано 537 млн больных СД, то есть данной патологией страдает каждый десятый человек на планете. Еще большее количество взрослых имеют нарушение толерантности к глюкозе и недиагностированный СД.

К сожалению, в России также регистрируется постоянный рост заболеваемости. На 12 апреля 2024 г. в стране зафиксировано более 5 млн пациентов с СД, при этом новых больных – более 215 тыс. И это только верхушка айсберга, поскольку реальное число заболевших значительно больше [1].

Сахарный диабет 2 типа – общепризнанный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). С 2005 г. применяется термин «кардиоренальный синдром

(континуум)», сочетающий в себе сердечно-сосудистую и почечную дисфункции при СД [2]. Замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить формирование его осложнений позволяет раннее начало терапии, направленной на максимальное количество патофизиологических мишеней.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2024 г. уделяется большое внимание интенсивному гликемическому контролю уже на старте терапии СД 2 типа для значимого снижения риска развития микрососудистых осложнений. Результаты post-hoc мониторинга (до 20 лет) пациентов, включенных в исследования UKPDS, ADVANCE и ACCORD, подтвердили, что длительный интенсивный контроль гликемии снижает риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда [3]. Однако до



сих пор эта задача остается нерешенной. Так, согласно данным Федерального регистра СД, в 2022 г. в 85 регионах России только у 42,2% пациентов уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял менее 7%, то есть находился в целевых значениях [4]. Причинами недостижения целевой гликемии могут быть:

- ✓ неточное соблюдение пациентами правил рационального питания и оптимальной физической нагрузки;
- ✓ высокий уровень стресса, в котором находится большинство пациентов. Не случайно в 2024 г. эксперты ADA обратили внимание на важность скрининга на стресс и тревогу в данной популяции;
- ✓ запоздалое (не на старте лечения) назначение комбинированной сахароснижающей терапии;
- ✓ несвоевременная интенсификация терапии с помощью комбинирования различных классов сахароснижающих препаратов с учетом многогранности патогенеза СД.

Профилактический контроль гликемии необходим в любом возрасте. Это важно не только для своевременной постановки диагноза СД, но и для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Согласно рекомендациям ADA, нарушенная гликемия натощак диагностируется при уровне глюкозы в крови 5,6 ммоль/л и более. Эксперты Международной диабетической федерации в качестве критерия начальных нарушений углеводного обмена также указывают значения глюкозы в крови начиная с 5,6 ммоль/л. Уровень глюкозы от 5,6 до 6,0 ммоль/л считается промежуточной тощачковой гипергликемией, при которой риск развития СД 2 типа хотя и меньше, чем при показателях от 6,1 до 6,9 ммоль/л, но все-таки повышен. Метаанализ результатов 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что риск развития СД 2 типа в пятилетний период при уровне HbA1c от 5,0 до 6,5% примерно в 20 раз выше, чем при уровне HbA1c менее 5,0%. При значениях показателя от 5,0 до 5,5% таковой оказался в два раза выше, чем при значениях менее 5,0% [5].

Уже при начальных нарушениях углеводного обмена в реальной клинической практике широко применяется метформин. На сегодняшний день его рассматривают как болезнь-модифицирующий препарат, то есть как препарат, способный предотвратить переход предиабета в диабет и остановить формирование осложнений.

Логичным кажется подход, при котором уже при постановке диагноза СД 2 типа рассматривается вопрос об интенсификации терапии путем добавления к метформину других классов сахароснижающих препаратов. СД имеет многофакторную природу, поэтому применение комбинированной терапии на ранней стадии целесообразно. Этот подход нашел отражение в 11-й редакции Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД. Кроме того, в обновленном документе указано, что стартовая комбинированная терапия метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4),

глиптинами, имеет преимущества в отношении сохранения инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы [6].

Дипептидилпептидазы – ферменты, ингибирующие инкретины, которые представляют собой пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые К- и L-клетками кишечника и влияющие на гомеостаз глюкозы. Дипептидилпептидаза 4 относится к классу сериновых протеаз с более высокой экспрессией в висцеральной жировой ткани, особенно у лиц с избыточной массой тела [7].

Инкретины – гормоны, которые играют важную роль в регуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи. Открытие и понимание их эффекта оказало значительное влияние на разработку методов лечения СД 2 типа.

История инкретинов началась в конце XIX в., когда К. Бернар обнаружил связь между поджелудочной железой и метаболизмом глюкозы. В 1902 г. У. Бейлис и Э. Старлинг открыли секретин – первый гормон кишечника, что послужило толчком для дальнейшего изучения гастроинтестинальной эндокринологии [8]. В 1932 г. Ж. Ла Барр ввел термин «инкретин» для описания веществ, стимулирующих секрецию инсулина после приема глюкозы, что подготовило почву для будущих исследований [8, 9].

Концепция эффекта инкретинов официально была принята в 1960-х гг., когда было доказано, что пероральный прием глюкозы по сравнению с внутривенным введением ассоциируется с более высоким уровнем инсулина. Это привело к идентификации в 1973 г. глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида, который усиливает секрецию инсулина. Данное явление получило название «инкретиновый эффект» [10, 11]. Значительному прогрессу в области исследования инкретинов способствовало открытие в 1980-х гг. глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Было установлено, что ГПП-1 не только стимулирует секрецию инсулина, но и подавляет высвобождение глюкагона, а также способствует насыщению. Однако его клиническое применение изначально было ограничено быстрой деградацией под воздействием дипептидилпептидазы 4 [9, 10]. Проблема деградации ГПП-1 вдохновила исследователей на разработку иДПП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1, которые стали важнейшими компонентами управления диабетом. Эти методы лечения улучшают гликемический контроль, обеспечивая дополнительные преимущества в виде снижения массы тела и защиты сердечно-сосудистой системы.

Первым препаратом из класса иДПП-4 стал ситаглиптин. В 2006 г. он был одобрен к применению экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, а в 2007 г. был включен в список рекомендуемых препаратов для лечения СД 2 типа совместным решением Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета и впервые зарегистрирован для применения в России [12]. Через один год был зарегистрирован вилдаглиптин.



	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Алоглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин
Кратность приема	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки
Применение при тяжелой почечной недостаточности	25 мг 1 раз в день	50 мг 1 раз в день	Противопоказан при тяжелой ХБП	Коррекция дозы не требуется	2,5 мг 1 раз в день Противопоказан при терминальной стадии ХБП
Применение при снижении функции печени	Коррекция дозы не требуется	Противопоказан при снижении функции печени	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности	Коррекция дозы не требуется	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
Сердечно-сосудистая безопасность	TECOS Противопоказания отсутствуют	Данные метаанализа Противопоказан при ХСН IV ФК	EXAMINE Противопоказан при ХСН III-IV ФК	CARMELINA Противопоказания отсутствуют	SAVOR TIMI-53 Повышение риска госпитализаций по поводу СН на 27%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Рис. 1. Различия между основными представителями иДПП-4 в отношении показаний к применению

Ингибиторы ДПП-4 обладают инкретиннаправленным воздействием. Они препятствуют инактивации глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Глиптины характеризуются сбалансированным снижением гликемии и протективным воздействием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке иДПП-4 представлены следующими молекулами: ситаглиптином, вилдаглиптином, саксаглиптином, линаглиптином, алоглиптином, гозоглиптином и эвоглиптином. Между основными представителями данной группы существуют некоторые различия (рис. 1) [13, 14].

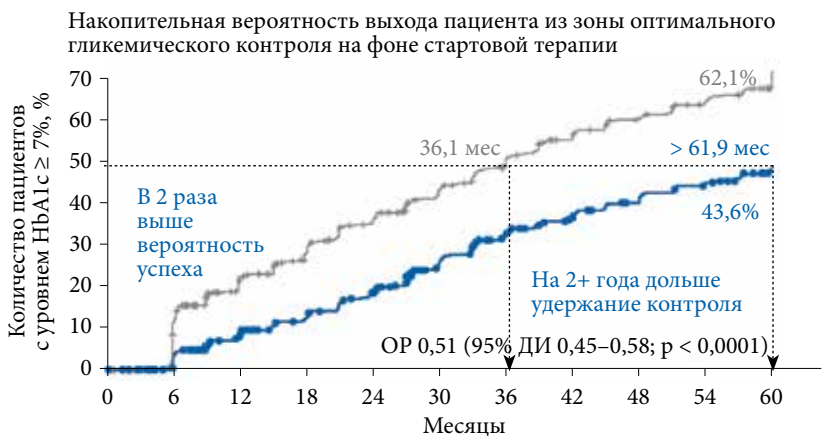
Длительный период монотерапии может приводить к резкому прогрессированию диабетических осложнений и активному формированию новой сопутствующей патологии.

Комбинация метформина и иДПП-4 является оптимальной уже на старте терапии. Оба активных

вещества не вызывают тяжелых гипогликемических состояний, плавно снижают гликемию и, как продемонстрировано в исследовании VERIFY, в два раза более эффективны в отношении долгосрочного гликемического контроля, чем монотерапия метформином (рис. 2) [15].

В продолжение обсуждения результатов исследования VERIFY мы хотели бы представить собственный клинический опыт ведения пациента с впервые выявленным СД 2 типа.

Больной В. 47 лет обратился к терапевту с жалобами на сухость во рту, жажду, в том числе ночью, частое мочеиспускание, в том числе ночью, нарушающее сон, периодические головные боли, вялость, быструю утомляемость, зуд в области гениталий, зябкость стоп. Со слов больного, данная симптоматика появилась в течение года, однако к врачам не обращался. Работает учителем физкультуры в общеобразовательной школе. За последний год отметил прибавку веса на 11 кг, которую связывает со снижением

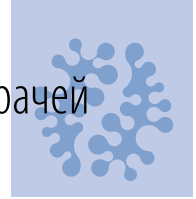


Группа поэтапной интенсификации терапии (плацебо + метформин)  
 Количество пациентов – 787  
 Средний возраст – 54,6 года  
 Исходный уровень HbA1c – 6,5–7,5%

Группа ранней комбинированной терапии (вилдаглиптин + метформин)  
 Количество пациентов – 811  
 Средний возраст – 54,1 года  
 Исходный уровень HbA1c – 6,5–7,5%

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Сравнение эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином и поэтапной интенсификации лечения метформином



физической активности из-за вялости и быстрой утомляемости. В ходе беседы установлено, что пациент не придерживается какой-либо диеты и неразборчив в еде.

Объективные данные: рост – 176 см, вес – 94 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,3 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление (АД) – 150/85 мм рт. ст., окружность талии – 104 см.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 10,1 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 32 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 28 ед/л, креатинин – 110 мкмоль/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, мочевиная кислота – 395 мкмоль/л, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,85 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,6 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,8 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, HbA1c – 8,7%, постпрандиальная глюкоза – 16,0 ммоль/л.

Диагноз: ожирение первой степени, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия второй степени, риск высокий. Целевой показатель HbA1c – 6,5% и менее.

Больной направлен в школу диабета для обучения правильному образу жизни.

По рекомендации терапевта для контроля АД назначены телмисартан в дозе 40 мг и индапамид в дозе 1,5 мг.

Назначенная терапия: метформин в дозе 500 мг после последнего приема пищи и при хорошей переносимости с титрацией до 2000 мг в комбинации с ситаглиптином в дозе 100 мг (Асиглия®, компания «КРКА») утром, аторвастатин в дозе 20 мг. Рекомендован контроль гликемии натощак и через два часа после основных приемов пищи.

Через две недели была достигнута доза метформина 2000 мг/сут (1000 мг после завтрака и 1000 мг после ужина). Для повышения приверженности лечению пациент был переведен на фиксированную комбинацию метформина в дозе 1000 мг и ситаглиптина в дозе 50 мг (Асиглия® Мет, компания «КРКА») с двукратным приемом (после завтрака и после ужина).

Через три месяца терапии: вес – 88 кг (снижение на 6 кг), гликемия натощак – 5,5 ммоль/л, после завтрака – 6,8 ммоль/л, после обеда – 7,6 ммоль/л, после ужина – 8,0 ммоль/л, HbA1c – 7,2%, АД – 120/80 мм рт. ст. Биохимический анализ крови: АСТ – 24 ед/л, АЛТ – 20 ед/л, креатинин – 124 мкмоль/л, мочевины – 6,8 ммоль/л, общий холестерин – 3,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,6 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л.

Данный клинический случай демонстрирует эффективность комбинированной терапии метформин и ситаглиптином (Асиглия® Мет) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

С возрастом течение СД приобретает свои особенности. Так, у пожилых пациентов часто отмечается бессимптомное течение не только основного заболевания, но и его осложнений.

Множественная коморбидная патология и нарушения когнитивных функций в данной когорте требуют

особого подхода при выборе терапии. Например, гипогликемические состояния без предшествующих, без характерных клинических проявлений нередко резко переходят в состояние гипогликемической комы или, что регистрируется чаще, к рикошетной гипергликемии, приводящей к ошибочному увеличению доз принимаемых сахароснижающих препаратов. Преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии требует дополнительного внимания не только к коррекции питания, но и к выбору комбинации пероральных сахароснижающих средств.

Согласно 11-й редакции Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД, иДПП-4 также являются приоритетными препаратами у пожилых пациентов из-за более благоприятного профиля безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемий и возможности применения на любой стадии ХБП. Ингибиторы ДПП-4 более предпочтительны, чем производные сульфонилмочевины, для интенсификации терапии у пожилых в связи с низким риском гипогликемий [6].

Согласно данным Федерального регистра СД, частота назначения производных сульфонилмочевины возрастает с увеличением количества пожилых пациентов, длительно страдающих диабетом. Добавление иДПП-4 к уже имеющейся терапии метформин и производными сульфонилмочевины может обеспечить лучший контроль с меньшими рисками [16, 17]. Доказано, что через 24 недели приема ситаглиптина совместно с низкими дозами глимегирида значительно улучшался контроль гликемии (снижение уровня HbA1c на 0,8%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с терапией высокими дозами глимегирида. Терапия ситаглиптином и глимегиридом в дозе 0,5–2,0 мг/сут также продемонстрировала преимущество с точки зрения безопасности по сравнению с терапией высокими дозами глимегирида [18].

В подтверждение сказанному ниже приведен клинический случай, свидетельствующий об эффективности добавления ситаглиптина к метформину и производным сульфонилмочевины.

Пациентка А. 68 лет, неработающая пенсионерка. Со слов больной, у нее низкая физическая активность. В течение дня длительное время проводит на диване перед телевизором. Ежедневно смотрит два-три художественных фильма. Сахарный диабет 2 типа установлен десять лет назад. Артериальной гипертензией страдает в течение 15 лет.

Рост – 164 см, вес – 96 кг, ИМТ – 35,7 кг/м<sup>2</sup>.

После установления диагноза СД 2 типа был назначен метформин в дозе 850 мг два раза в сутки. Периодически пропускала прием вечерней дозы, гликемию контролировала редко.

Через три года уровень HbA1c составил 8,8%, поэтому ежедневная доза метформина была увеличена до 2000 мг и добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг с последующей титрацией до 120 мг. Рекомендованную диету больная не соблюдала. После добавления к терапии гликлазида МВ прибавила в весе 8 кг.



Клинических признаков сердечной недостаточности не отмечено. При проведении электрокардиографии – отклонение электрической оси влево, других изменений не обнаружено. На эхокардиограмме – фракция выброса левого желудочка 54%.

Артериальное давление – 130/85 мм рт. ст., окружность талии – 118 см.

Биохимический анализ крови: глюкоза натощак – 7,7 ммоль/л, АСТ – 32 ед/л, АЛТ – 40 ед/л, креатинин – 86 мкмоль/л, мочевины – 9,1 ммоль/л, мочевая кислота – 465 мкмоль/л, общий холестерин – 7,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,67 ммоль/л, ЛПНП – 5,2 ммоль/л, ТГ – 3,6 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, HbA1c – 8,0%.

Самостоятельный суточный контроль гликемии: натощак – 9,2 ммоль/л, через два часа после завтрака – 12,3 ммоль/л, через два часа после обеда – 12,8 ммоль/л, через два часа после ужина – 13,1 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации – 64,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С2А).

Диагноз: ожирение второй степени, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь второй стадии, второй степени, риск высокий, хроническая болезнь почек стадии 2А, атерогенная дислипидемия. Целевой показатель HbA1c – 7,5% и менее.

Рекомендованы: низкокалорийная диета, с которой больная была детально ознакомлена, метформин в дозе 1000 мг после завтрака и после ужина, снижение дозы гликлазида МВ на 50% (60 мг), прием утром, ситаглиптин (Асиглия®) в дозе 100 мг утром, розувастатин в дозе 20 мг с эзетимибом в дозе 10 мг перед сном, повышение физической активности (скандинавская ходьба 25–30 минут ежедневно), контроль гликемии натощак и через два часа после основных приемов пищи.

Через три месяца: вес – 89 кг (снижение на 7 кг), глюкоза натощак – 5,7 ммоль/л, глюкоза после завтрака – 7,0 ммоль/л, глюкоза после обеда – 7,9 ммоль/л, глюкоза после ужина – 8,1 ммоль/л, HbA1c – 7,3%.

Биохимический анализ крови: АСТ – 25 ед/л, АЛТ – 20 ед/л, креатинин – 90 мкмоль/л, мочевины – 8,8 ммоль/л, общий холестерин – 4,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, ТГ – 2,0 ммоль/л.

Таким образом, добавление ситаглиптина в схему лечения, включавшую метформин и производное сульфонилмочевины, может быть эффективным

для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, которые не достигают адекватного контроля на предшествующей терапии.

Согласно данным Федерального регистра СД, комбинация метформина и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 является одним из распространенных вариантов лечения больных СД 2 типа. Однако интенсификация терапии с помощью добавления иДПП-4 способствует улучшению гликемического контроля благодаря взаимодополняющим механизмам действия, которые приводят к большему снижению уровней HbA1c и глюкозы в плазме натощак. Кроме того, такая комбинация поддерживает контроль веса и характеризуется более благоприятным профилем безопасности вследствие снижения частоты развития инфекции мочеполовой системы как у мужчин, так и у женщин [19–21].

С 2017 г. контроль гликемии подразумевает измерение не только показателей углеводного обмена, но и времени нахождения в целевом диапазоне, который устанавливается врачом с учетом различных параметров пациента. Для пожилых, хрупких пациентов установлены более строгие рекомендации по времени нахождения ниже целевого диапазона (таблица) [22].

Влияние иДПП-4 на суточную вариабельность гликемии стало предметом исследования R. Brazg и соавт. (2007 г.) [23]. Так, добавление ситаглиптина к текущей терапии метформинном улучшило 24-часовой контроль гликемии.

Совместное применение иДПП-4 и инсулина – хорошо изученная стратегия лечения СД 2 типа у пациентов, которым необходим усиленный гликемический контроль. Основные преимущества такой терапии заключаются в лучшем гликемическом контроле (снижение уровня HbA1c на 0,6–0,8%), отсутствии увеличения веса или риска гипогликемий, высоком профиле безопасности [24].

В исследовании S. Shimoda и соавт. (2013 г.) добавление ситаглиптина к ежедневным инъекциям инсулина значительно улучшило гликемический контроль и снизило суточные колебания глюкозы у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым с помощью инсулинотерапии, без увеличения риска набора веса или частоты гипогликемий [25].

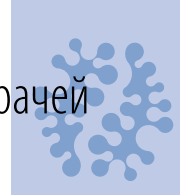
В подтверждение вышесказанного приведем еще один клинический случай, демонстрирующий эффективность добавления комбинации ситаглиптина и метформина к базис-болюсному режиму инсулинотерапии.

Пациент А. 71 года обратился с жалобами на сухость во рту в течение дня, частое мочеиспускание, прибавку веса на 5 кг за полгода, периодически возникающие потливость, дрожь, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза: СД 2 типа выявлен в 2010 г. На тот момент времени уровень глюкозы в крови составлял 10–12 ммоль/л, поэтому была назначена комбинированная сахароснижающая терапия, включавшая метформин и глимепирид. Пациент стал соблюдать

### Рекомендованное время нахождения в разных диапазонах гликемии

Популяция с СД 2 типа	Уровень глюкозы, ммоль/л	Требуемая длительность нахождения в диапазоне
Общая популяция	3,9–10,0	> 70% (> 16 ч 48 мин)
	< 3,9	< 4% (< 1 ч)
	< 3,0	< 1% (< 15 мин)
	> 10,0	< 25% (< 6 ч)
	> 13,9	< 5% (< 1 ч 12 мин)
Пожилые/высокого риска/хрупкие пациенты	3,9–10,0	> 50% (> 12 ч)
	< 3,9	< 1% (< 15 мин)
	> 13,9	< 10% (< 2 ч 24 мин)



рекомендованную диету, на фоне которой часто отмечал приступы голода, сердцебиение и тремор пальцев, которые компенсировал приемом конфет или меда. За последние четыре года прибавил в весе 17 кг, при этом 5 кг – за последние полгода. За время лечения дозы метформина и глимегирида были повышены до максимальных, однако компенсации углеводного обмена достичь не удалось (уровень HbA1c в пределах 8–10%). В 2021 г. пероральную сахароснижающую терапию отменили, пациент был переведен на инсулинотерапию в базал-болюсном режиме. Инсулинотерапия включала инсулин гларгин 100 – 30 Ед, инсулин короткого действия – 22 Ед/сут. Уровень глюкозы в крови снизился и в течение дня колебался от 3,9 до 14,6 ммоль/л.

С 2010 г. пациент страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом АД до 185/105 мм рт. ст., в связи с чем терапевтом подобрана гипотензивная терапия, на фоне которой АД поддерживается в пределах 130/75–140/80 мм рт. ст. С 2015 г. по поводу дислипидемии IIb типа получает розувастатин в дозе 10 мг.

Рост – 180 см, вес – 114 кг, ИМТ – 35,2 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, с преимущественным распределением в области живота.

Биохимический анализ крови: гликемия натощак – 9,6 ммоль/л, общий холестерин – 5,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, HbA1c – до 8,0%. Остальные показатели без изменений.

Диагноз: сахарный диабет 2 типа, ожирение второй степени, дислипидемия IIb типа, гипертоническая болезнь второй стадии, третьей степени, риск высоких.

Самоконтроль с частотой восемь раз в сутки выявил частые гипогликемии днем с уровнем 3,2 ммоль/л, легкими клиническими признаками, купирующимися приемом углеводов.

Пациенту отменили инсулин короткого действия перед основными приемами пищи, снизили дозу инсулина гларгин 100 на 10 Ед, оставив на ночь 20 Ед. К терапии добавили фиксированную комбинацию

ситаглиптина и метформина (Асиглия® Мет) в дозах 50 и 1000 мг соответственно два раза в сутки.

На фоне назначенного лечения общее состояние больного значительно улучшилось, исчезли внезапные приступы голода.

Через пять дней уровень глюкозы натощак достиг 6,1 ммоль/л, постпрандиальные показатели глюкозы после завтрака – 6,8 ммоль/л, после обеда – 7,9 ммоль/л, после ужина – 7,2 ммоль/л.

Через три месяца лечения инсулином гларгин в дозе 20 Ед (на ночь) и препаратом Асиглия® Мет два раза в сутки вес больного снизился на 5 кг, уровень HbA1c – на 0,5%, составив 7,5%. Липидограмма больного не изменилась.

Таким образом, через три месяца лечения состояние пациента значительно улучшилось. Компенсация углеводного обмена достигнута без гипогликемических эпизодов невзирая на деинтенсификацию терапии с помощью фиксированной комбинации иДПП-4 и метформина. Применение препарата инкретинового ряда – ситаглиптина в комбинации с метформином позволило отказаться от инсулина короткого действия и за три месяца снизить вес на 5 кг.

В заключение следует отметить, что глиптины, в частности глиптины компании «КРКА» (Асиглия® и Асиглия® Мет), эффективны и безопасны у различных категорий пациентов с СД 2 типа. Они имеют преимущества в отношении сохранения инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы и рекомендованы для инициации терапии СД 2 типа [6]. По сравнению с традиционными методами лечения иДПП-4 значительно снижают уровень HbA1c с меньшим риском развития гипогликемий, что делает их особенно перспективными у уязвимых групп, таких как пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью и пациенты, которым необходима интенсификация терапии. ❁

#### **Конфликт интересов**

*Статья подготовлена при поддержке компании «КРКА».*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## **Литература**

1. <https://www.endocrincentr.ru/news/nmic-endokrinologii-minzdrava-rossii-na-xxxi-rossiyskom-nacionalnom>.
2. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (3): 11–17.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S5–S10.
4. 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.
5. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010; 33 (7): 1665–1673.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
7. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. Diabetes. 2011; 60 (7): 1917–1925.



8. Rehfeld J.F. The Origin and understanding of the incretin concept. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 387.
9. Crunkhorn S. Illuminating the incretin effect. *Nature Milestones. Diabetes*. 2021: S11.
10. Holst J.J. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 260.
11. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul. Pept*. 2005; 128 (2): 87–91.
12. Karasik A., Aschner P., Katzeff H., et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (2): 489–496.
13. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.
14. Ghosal S., Sinha B. Gliptins and cardiovascular outcomes: a comparative and critical analysis after TECOS. *J. Diabetes Res*. 2016; 2016: 1643496.
15. 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.
16. Yakaryılmaz F.D., Öztürk Z.A. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J. Diabetes*. 2017; 8 (6): 278–285.
17. Costello R.A., Nicolas S., Shivkumar A. *Sulfonylureas*. 2023 / StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
18. 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.
19. McGovern A.P., Hogg M., Shields B.M., et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001238.
20. Fadini G.P., Bonora B.M., Mayur S., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20 (3): 740–744.
21. Chadha M., Das A.K., Deb P., et al. Expert opinion: optimum clinical approach to combination-use of SGLT2i + DPP4i in the Indian diabetes setting. *Diabetes Ther*. 2022; 13 (5): 1097–1114.
22. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1593–1603.
23. Brazg R., Xu L., Dalla Man C. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2007; 9 (2): 186–193.
24. Gomez-Peralta F., Abreu C., Gomez-Rodriguez S., et al. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios. *Diabetes Ther*. 2018; 9 (5): 1775–1789.
25. Shimoda S., Iwashita S., Ichimori S., et al. Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy. *Endocr. J*. 2013; 60 (10): 1207–1214.

## Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors for Treating Type 2 Diabetes Mellitus with a Personalized Approach

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof. <sup>1,2</sup>, A.N. Oranskaya, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

*Diabetes mellitus type 2 is a recognized world-wide pandemics in the XXI century. Every tenth person on the planet suffers from this disease. Early onset of hypoglycemic therapy- aimed at the maximum number of pathophysiological targets- helps to slow down disease progression and to prevent its cardiorenal complications. That is why, right at the time of diagnosis putting, it is recommended to combine Metformin and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4 inhibitors), as a start therapy, because the latter ones can preserve the insulin-secreting function of the pancreas. Compared to traditional drug options, DPP-4 inhibitors significantly reduce HbA1c levels with a lower risk of hypoglycemia, making them a promising medicine for therapy intensification.*

*Sitagliptin is the first and most studied drug in DPP-4 inhibitor group. The article discusses differences between Sitagliptin and other agents of this class, and provides examples from clinical practice demonstrating its potentials at the beginning of type 2 diabetes therapy, as well as at the stage of intensification of treatment for patients with long-term type 2 diabetes.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin

# ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПРЕПАРАТАМИ КРКА

—  
Контроль  
гликемии – это  
**просто\***  
—

На правах рекламы.

**Асиглия®**  
ситаглиптин  
100 мг



## Показания к применению:<sup>1</sup>

Препарат Асиглия® показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет) с сахарным диабетом 2 типа в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с метформином/с производными сульфонилмочевины/с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами)/с инсулином.

**Асиглия® Мет**  
метформин + ситаглиптин  
1000 мг + 50 мг



## Показания к применению:<sup>2</sup>

Препарат Асиглия® Мет показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа от 18 лет и старше в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины/с тиазолидиндионами/с инсулином.

\* Под простотой понимается рекомендованный режим приема ситаглиптина: 1 таблетка 100 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи (согласно общей характеристике лекарственного препарата Асиглия®).

### Источники информации:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия®.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия® Мет.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

[www.krka.ru](http://www.krka.ru)

**KRKA**