



# Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: терапевтические возможности

С.В. Подачина, к.м.н., И.В. Соловьева

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, spodachina@mail.ru

Для цитирования: Подачина С.В., Соловьева И.В. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: терапевтические возможности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-26-30

*Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 – инновационные сахароснижающие препараты, относящиеся к группе инкретиномиметиков. Они пролонгируют действие собственных инкретинов. С 2007 г. перечень предлагаемых ингибиторов дипептидилпептидазы 4 существенно расширился и накопился значительный опыт их применения.*

*Несмотря на различие фармакокинетики и фармакодинамики, все препараты данной группы характеризуются достаточным сахароснижающим эффектом, отсутствием влияния на массу тела, низким риском развития гипогликемических состояний, хорошей переносимостью. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 показаны пациентам старшего возраста.*

**Ключевые слова:** ингибитор дипептидилпептидазы 4, инкретин, ситаглиптин, сахарный диабет

## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно увеличивается. Если ранее эксперты Международной диабетической федерации к 2045 г. прогнозировали возрастание числа больных СД 2 типа до 629 млн, то предварительные подсчеты свидетельствуют о том, что эта цифра уже достигнута и статистическая перспектива еще более трагичная [1].

Согласно данным исследования NATION, в России насчитывается 9 млн больных СД [2], что составляет достаточно большой процент населения.

Сахарный диабет 2 типа – хроническое заболевание, ассоциирующееся с развитием тяжелых осложнений. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению жизненно важных систем, таких как сердечно-сосудистая и нервная. Осложнения СД являются причиной высокой смертности больных.

Лечение СД – это не только модификация образа жизни (питание и физическая активность), назначение сахароснижающих препаратов, но и регулярный мониторинг гликемии и других параметров с целью предотвращения различных рисков.

На сегодняшний день СД 2 типа признан гетерогенным заболеванием.

Длительное время СД 2 типа рассматривался как следствие инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток. Позднее было установлено, что СД может развиваться в результате гиперглюкагонемии (биогормональная теория), нарушения инкретинового

ответа клетками тонкой кишки на прием пищи, центрального механизма [3].

Новые данные о патогенезе СД 2 типа повлекли необходимость поиска новых подходов к его диагностике и терапии. На сегодняшний день применение инновационных групп препаратов одобрено врачебно-исследовательскими сообществами. Речь, в частности, идет о препаратах, воздействующих на инкретиновые механизмы регуляции углеводного обмена, – аналогах инкретинов и ингибиторах дипептидилпептидазы 4 (ИДПП-4), или глиптинах, которые пролонгируют эффекты собственных инкретинов.

## Роль инкретинов

Инкретины (англ. incretin – INtestinal seCRETion Insulin) – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые синтезируются и секретируются высокоспециализированными клетками тонкой кишки в ответ на разные стимулы. Это может быть и рефлекторный механизм, и непосредственное влияние пищи на клетки, продуцирующие инкретины, и эндокринное влияние, когда выработка одних инкретинов стимулирует выработку других [4].

История инкретинов берет начало в 1902 г., когда был открыт первый гормон-секретин. В последующие годы были обнаружены гормоны, усиливающие секрецию инсулина  $\beta$ -клетками и снижающие уровень глюкозы в крови, – глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиноотропный



полипептид. Первый синтезируется L-клетками подвздошной кишки, второй – K-клетками двенадцатиперстной кишки. Было доказано, что они могут положительно воздействовать не только на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, но и на печень, сердечно-сосудистую систему, когнитивные функции, вызывать нефропротективный и онкопротективный эффекты [5].

Влияние инкретинов на секрецию инсулина более сильное, чем влияние глюкозы при ее парентеральном введении. Так, инкретинзависимая секреция инсулина составляет большую долю суточной секреции инсулина [6].

Под воздействием инкретинов не только стимулируется синтез инсулина  $\beta$ -клетками, но и подавляется секреция глюкагона, быстрее наступает чувство насыщения [7]. Именно поэтому поиск новых путей коррекции нарушений углеводного обмена у больных СД 2 типа нередко был ориентирован на инкретиновые механизмы [8].

#### Дипептидилпептидаза 4

Дипептидилпептидаза 4 представляет собой мембраносвязанную сериновую протеазу, которая локализуется в клетках кишечника, печени, легких, почек, а также на T-лимфоцитах крови. Данный фермент, локализуемый на T-лимфоцитах крови, также известен как CD26. ДПП-4 (CD26) – активационный антиген T-лимфоцитов, экспрессия которого увеличивается при активации клеток. При определенных условиях ДПП-4 отщепляется от мембран клеток и попадает в кровотоки в свободной растворимой форме. ДПП-4 и ДПП-4-подобные пептидазы гидролизуют целый ряд хемо- и цитокинов, нейропептидов, иммунопептидов и пептидных гормонов, таких как субстанция P, нейропептид Y, пептид YY, энтеростатин, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид 1 [9, 10].

Влияние ДПП-4 на гидролиз инкретинов значительно снижает их инсулиноотропное действие. В исследованиях с участием пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени выявлено, что в данной популяции имели место более высокие уровни ДПП-4 в крови, на фоне жировой эктопии экспрессия ДПП-4 возможна в адипоцитах и гепатоцитах [11]. ДПП-4 также является ферментом/маркером воспаления и инсулинорезистентности. Инактивация фермента положительно влияет не только на эффект инкретинов, но и на степень воспаления, окислительного стресса, чувствительность клеток к инсулину. Поэтому считается, что ДПП-4 может дополнительно влиять на метаболический контроль через свое протеолитическое воздействие на другие регуляторные пептиды и даже на чувствительность к инсулину через неферментативное взаимодействие с другими мембранными белками [12].

В физиологических условиях ДПП-4 лизирует эндогенные инкретины в течение одной-двух минут.

#### Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы ДПП-4 – сахароснижающие препараты, действие которых направлено на коррекцию гликемии за счет влияния на уровень и активность собственных инкретинов. На фоне их применения улучшается секреция инсулина  $\beta$ -клетками, подавляется синтез и секреция глюкагона  $\alpha$ -клетками островков Лангерганса, что приводит к улучшению гликемического контроля.

В России глиптины применяются уже более 16 лет. На сегодняшний день данная группа представлена такими препаратами, как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Все препараты выпускаются в таблетированной форме. Ингибиторы ДПП-4 тормозят активность фермента уже через пять минут после приема [13].

Особенности фармакокинетики данных препаратов могут обуславливать разницу их сердечно-сосудистых и нефропротективных эффектов [13]. Различия между представителями данной группы также заключаются в величине терапевтической дозы и кратности приема (один или два раза в сутки). Необходимо отметить, что при проведении терапии титрации дозы не требуется.

Ингибиторы ДПП-4 улучшают метаболический контроль, ассоциируются с низким риском гипогликемий, не вызывают увеличения массы тела и хорошо переносятся.

Ситаглиптин стал первым препаратом из группы глиптинов, одобренным экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения СД 2 типа еще в 2006 г. В России этот препарат был зарегистрирован в 2007 г. В исследовании фазы III по оценке фармакокинетических и фармакодинамических свойств ситаглиптина, переносимости его разных доз, кратности приема (один или два раза в день) в популяции здоровых мужчин-добровольцев показано, что он подавлял активность ДПП-4 в плазме и влиял на концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 дозозависимым образом. Еще в одном исследовании фармакокинетики ситаглиптина была продемонстрирована его высокая сахароснижающая эффективность. У пациентов с СД 2 типа он обеспечивал ингибирование ДПП-4 более чем на 80%, повышение активности глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида более чем в два раза [15].

Период полураспада ситаглиптина составляет 11,8–14,4 часа. Препарат выводится преимущественно почками [16].

За последние годы накопилось большое количество данных как о негативных, так и о благоприятных последствиях сахароснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистого прогноза. Актуальным также является вопрос безопасности сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и хронической болезнью почек. Так, некоторые препара-



ты из группы производных сульфонилмочевины не могут быть назначены при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При ее снижении менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> подбор терапии значительно затрудняется. Только глиптины могут быть назначены при любой СКФ [13]. Оценка эффективности и безопасности ситаглиптина была проведена в 54-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа и СКФ  $\geq 30$  и  $< 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также с тяжелой хронической болезнью почек (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в том числе с терминальной стадией хронической болезни почек на гемодиализе [17]. В исследуемой популяции уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьировался от 6,5 до 10,0%. В соотношении 2:1 были назначены ситаглиптин в течение 54 недель или плацебо в течение 12 недель с последующим активным лечением глипизидом в течение 42 недель. В данной популяции ситаглиптин продемонстрировал хорошую переносимость и удовлетворительный гликемический контроль.

Все глиптины прошли клинические испытания сердечно-сосудистой безопасности: алоглиптин – в исследовании EXAMINE с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда или госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии, саксаглиптин – в исследовании SAVOR-TIMI (плацебо-контролируемое), в которое были включены пациенты с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, ситаглиптин – в исследовании TECOS, линаглиптин – в исследованиях CARMELINA (плацебо-контролируемое) и CAROLINA (сравнительное, препарат сравнения – глимепирид) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, вилдаглиптин – в независимых метаанализах у пациентов с застойной сердечной и умеренной/тяжелой почечной недостаточностью. Два препарата из группы глиптинов, такие как саксаглиптин и алоглиптин, ассоциировались с небольшим повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, поэтому их назначение больным с хронической сердечной недостаточностью должно проводиться с осторожностью [18–23].

При выборе иДПП-4 необходимо учитывать возможные побочные эффекты. Один из них – развитие острого панкреатита. В настоящее время у исследователей нет четких объяснений причин развития этого осложнения и достоверных данных о его связи с приемом препаратов инкретинового ряда [24], тем не менее в аннотации к ним есть четкая рекомендация о необходимости отмены лечения в случае появления симптомов панкреатита.

### Акцент на возрасте

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать ряд факторов, таких как возраст па-

циента, длительность сахарного диабета, наличие сопутствующих заболеваний, состояние психического здоровья, зависимость от посторонней помощи и многое другое.

У возрастных пациентов с СД основной целью лечения является удовлетворительный контроль углеводного обмена без развития гипогликемий, поэтому важно обращать внимание не только на эффективность препарата, но и на его безопасность в отношении гипогликемий, сердечно-сосудистой системы и почек. Известно, что препараты инсулина и производных сульфонилмочевины довольно быстро могут улучшить гликемический контроль, при этом увеличивается опасность развития гипогликемических эпизодов и сердечно-сосудистых осложнений.

В исследованиях ADVANCE, ACCORD и VADT, в которых приняли участие лица старше 60 лет, было показано, что для таких больных очень важен тщательный выбор цели терапии. Если для молодого пациента без сердечно-сосудистой патологии целью лечения является достижение нормального уровня HbA1c, то для пациента 60 лет и старше таковое может привести к тяжелым осложнениям. Согласно результатам исследований ACCORD и VADT, частота летальных исходов в группе интенсивного лечения с достижением нормогликемии была больше, чем в группе стандартного лечения без жестких целей в отношении достижения нормальных значений. После анализа всех причин, которые могли способствовать более высокой смертности, основной была признана тяжелая гипогликемия [25]. В группе интенсивной терапии частота тяжелых гипогликемий оказалась в два раза выше, чем в группе стандартной терапии.

С учетом результатов последнего анализа данных исследований ACCORD и VADT, комитет экспертов Российской ассоциации эндокринологов в декабре 2011 г. утвердил консенсус по лечению СД 2 типа, в частности рекомендовал ввести индивидуальные цели терапии для пациентов с СД в зависимости от наличия осложнений, риска гипогликемий и ожидаемой продолжительности жизни.

В конце 2011 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейской группы по изучению сахарного диабета у пожилых, составленные на основании крупных баз данных (Embase, Medline/PubMed, Cochrane Trials Register и т.д.) и ведущих диабетологических журналов. В рекомендациях прописаны правила проведения диагностики СД, тактика ведения пациентов с поздними осложнениями СД и высоким сердечно-сосудистым риском, а также представлен алгоритм выбора сахароснижающей терапии [26, 27].

Пациентам старшего возраста с впервые выявленным СД 2 типа обязательно показаны изменение образа жизни и питания, контроль массы тела и гликемии. Кроме того, они должны пройти обучение в школе диабета. В отсутствие



или при недостаточности результата назначают лекарственные препараты. Препаратом первой линии является метформин. При назначении метформина необходимо оценить почечную и печеночную функции, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Возможна непереносимость метформина – нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Альтернативой метформину у возрастных пациентов с впервые выявленным СД 2 типа могут стать иДПП-4. Среди них наибольший опыт применения у лиц старшего возраста имеет ситаглиптин.


В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании TECOS по оценке сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями к проводимой сахароснижающей терапии был добавлен ситаглиптин. В исследовании был включен 14 671 пациент старше 50 лет. У всех больных имел место неудовлетворительный контроль HbA1c – 6,5–8,0%. Ситаглиптин назначался в дозе 100 или 50 мг/сут в зависимости от наличия/отсутствия нарушения функции почек. Первичные сердечно-сосудистые исходы устанавливались при диагностировании смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После трехлетнего периода исследования установлено, что добавление ситаглиптина не оказывало существенного влияния на наступление основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Был сделан вывод, что у пациентов с СД 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием добавление ситаглиптина к обычному лечению не увеличивает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или других неблагоприятных событий [22].

При неэффективности монотерапии, а также с учетом безопасности и низкого риска гипогликемией оправданно назначение комбинации глиптинов с метформином. Применение последнего с другими сахароснижающими препаратами позволяет уменьшить дозу метформина, снизить вероятность развития побочных реакций. Кроме того, использование фиксированных комбинаций делает лечение более удобным, что повышает приверженность ему пациентов.

Фиксированные комбинации ситаглиптина и метформина хорошо изучены в рандомизированных исследованиях и пострегистрационных наблюдениях. Наблюдательная программа «Диа-Да», в рамках которой в разных регионах России оценивалась эффективность и безопасность комбинации «ситаглиптин + метформин» у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительной гликемией на фоне монотерапии метформином, показала, что такое лечение обеспечивало лучшие показатели гликемии, отсутствие гипогликемических состояний средней тяжести или тяжелых, низкую частоту развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [28].

### Заключение

За 16 лет применения в России иДПП-4 заняли прочное место в алгоритмах лечения СД 2 типа. Низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на массу тела и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – это то, что отличает данные препараты от сахароснижающих препаратов других групп.

Глиптины могут быть назначены пациентам с впервые выявленным СД 2 типа независимо от возраста, лицам с плохой переносимостью или наличием противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов. Их можно использовать как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. 

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144.
3. Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 287–294.
4. Marchasson I.B., Doucet J., Bauduceau B., et al. Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes. *J. Nutr. Health Aging*. 2009; 13 (8): 685–691.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
6. Blonde L., Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin-related anti-hyperglycaemic agents. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (Suppl. 2): 20–32.
7. Kahne T., Lendeckel U., Wrenger S., et al. Dipeptidyl peptidase IV: a cell surface peptidase involved in regulating T cell growth (review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4 (1): 3–15.
8. Lambeir A.-M., Durinx C., Scharpé S., De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003; 40 (3): 209–214.



9. Ansorge S., Reinhold D. Immune peptides related to dipeptidylaminopeptidase IV/CD26 // The handbook of biologically active peptides / ed. by A.J. Kastin. Amsterdam: Academic Press, 2006: 567–572.
10. Михеева И.Г., Соколов О.Ю., Яковлева А.А. и др. Клиническое значение активности дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови новорожденных детей с церебральной ишемией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (1): 19–23.
11. Mulvihill E.E. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. Peptides. 2018; 100: 158–164.
12. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа. ПМЖ. 2021; 2: 31–36.
13. Makrilakis K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16 (15): 2720.
14. Deacon C.F. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (Suppl. 1): 34–46.
15. Herman G.A., Stein P.P., Thornberry N.A., Wagner J.A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin. Pharmacol. Ther. 2007; 81 (5): 761–767.
16. Miller S., St. Onge E.L. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Ann. Pharmacother. 2006; 40 (7–8): 1336–1343.
17. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S., et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2019; 56 (6): 605–617.
18. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E., et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. Endocrine. 2016; 52 (3): 458–480.
19. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014; 130 (18): 1579–1588.
20. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015; 385 (9982): 2067–2076.
21. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (3): 232–242.
22. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321 (1): 69–79.
23. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E., et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. Circulation. 2019; 139 (3): 351–361.
24. Knapen L.M., van Dalem J., Keulemans Y.C., et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (3): 258–265.
25. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (2): 129–139.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 14 (4): 6–17.
27. Sinclair A.J., Paolisso G., Castro M., et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011; 37 (Suppl. 3): S27–38.
28. Ким С.С., Ким И.Ч., Ли К.Д. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом типа 2: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 64–78.

## Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Therapeutic Options

S.V. Podachina, PhD, I.V. Soloviova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Svetlana V. Podachina, [spodachina@mail.ru](mailto:spodachina@mail.ru)

*Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are a new innovative class of glucose-lowering drugs. The drugs belong to the group of incretin mimetics, prolonging the action of their own incretins. Since 2007, the list of proposed dipeptidyl peptidase 4 inhibitors has expanded significantly and significant experience in their use has accumulated. Despite the differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, all drugs in this group are characterized by a sufficient hypoglycemic effect, no effect on body weight, a low risk of developing hypoglycemic conditions, and good tolerability. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are indicated for older patients.*

**Keywords:** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, incretin, sitagliptin, diabetes mellitus



## Сохраняя гармонию инкретинового эффекта<sup>1</sup>

**ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания.** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экзfolиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при нефэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производными сульфонилмочевины у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с тиазолидиндионом у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидиндионом и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимать внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми/А.Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.