



Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина: аддитивность эффектов для успешного управления гликемией и сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

П.С. Архарова, Т.В. Саприна, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Саприна, tanja.v.saprina@mail.ru

Для цитирования: Архарова П.С., Саприна Т.В. Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина: аддитивность эффектов для успешного управления гликемией и сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (37): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-37-38-44

Для лечения сахарного диабета 2 типа используют разные классы препаратов, применяемых как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии. Пожилым пациентам, лицам с высоким риском развития гипогликемий и в дебюте заболевания рекомендована комбинация метформина с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (глиптинами).

В статье рассмотрены механизмы сахароснижающего действия, а также плейотропные эффекты метформина и ситаглиптина. Кроме того, представлены данные об эффективности комбинации этих препаратов в отношении контроля гликемии, коррекции липидных нарушений и окислительного стресса у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: метформин, ситаглиптин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, плейотропные эффекты

Введение

Согласно данным Международной диабетической федерации, в мире сахарным диабетом (СД) 2 типа страдают более 537 млн человек, и это число неуклонно возрастает.

Для лечения СД 2 типа используют препараты разных классов как в виде самостоятельного лекарственного средства, так и в виде комбинации [1].

Препаратом первой линии по-прежнему остается метформин. Однако в настоящее время в европейских и американских рекомендациях на первый план выдвинуты ингибиторы натрий-глюкозного котран-

спортера 2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

В качестве препаратов второй линии указаны ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), наиболее селективным из которых считается ситаглиптин. При этом нередко ситаглиптин назначают вместе с метформином в виде фиксированной комбинации. Далее будут рассмотрены механизмы действия и метаболические эффекты метформина и ситаглиптина, а также эффективность комбинации метформина и ситаглиптина по сравнению с эффективностью плацебо, монотерапии и комбинации метформина с препаратами других классов.



Метформин

На сегодняшний день метформин остается не только препаратом первой линии лечения СД 2 типа, но и самым безопасным представителем класса бигуанидов. Другие препараты данного класса, такие как буформин и фенформин, еще в 1978 г. были запрещены к использованию в связи с развитием побочных эффектов, в частности лактатацидоза.

Механизм действия метформина комплексный и достаточно хорошо изучен. В последние годы активно исследуются дополнительные эффекты метформина, особенно внепеченочные.

Одним из основных механизмов действия метформина считается подавление работы комплекса I дыхательной цепи митохондрий путем связывания метформина с амфипатическим участком в хинон-связывающем канале, или Q-канале [2]. После ингибирования дыхательной цепи в клетке накапливается аденозинмонофосфат (АМФ) и снижается количество синтезируемого аденозинтрифосфата (АТФ). Это приводит к увеличению соотношения АМФ/АТФ и активации или ингибированию последующей цепочки процессов. Так, повышенная концентрация АМФ в клетке аллостерически ингибирует ферменты глюконеогенеза – фруктозо-1,6-бисфосфатазу и аденилатциклазу. В результате синтез глюкозы уменьшается.

Под воздействием метформина также происходит активация АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК). В зависимости от дозы метформина и органеллы-мишени активация может быть как АМФ-зависимой, так и АМФ-независимой.

АМФК – датчик энергии внутри клетки, который активируется при уменьшении количества внутриклеточного АТФ. Поскольку глюконеогенез – энергозатратный процесс, АМФК опосредованно ингибирует транскрипцию генов глюконеогенеза путем дефосфорилирования транскрипционных факторов CREB (cAMP response element-binding protein) и CRT2 (CREB regulated transcriptional coactivator 2) [3]. Комплекс CREB – CBP – CRT2 увеличивает экспрессию генов глюконеогенеза – глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, поэтому при ингибировании транскрипции в клетке синтез данных ферментов снижается [4]. Однако АМФК влияет не только на транскрипцию генов, но и на ацетил-КоА-карбоксилазу. АМФК ингибирует ацетил-КоА-карбоксилазу, отвечающую за синтез жиров. В последующем это приводит к снижению липогенеза. Дефицит энергии в клетках активирует процессы липолиза [5]. Активация АМФК положительно влияет и на поглощение глюкозы миоцитами, что обусловлено усиленным перемещением глюкозного транспортера 4 на поверхность клеток [6].

Еще одним механизмом влияния метформина на печеночный глюконеогенез является неконкурентное ингибирование митохондриальной глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Это изменяет окислительно-восстановительный потенциал клетки вследствие снижения работы глицерофосфатного челночного

механизма и переноса атомов водорода из цитоплазмы в митохондрии. В цитозоле увеличивается количество восстановленного никотинамидадениндинуклеотида и снижается количество окисленного никотинамидадениндинуклеотида, которые также регулируют глюконеогенез и способствуют переходу клетки на анаэробный гликолиз.

Помимо влияния на обмен глюкозы и жиров метформин обладает иммуномодулирующим эффектом. Речь, в частности, идет о его противовоспалительном и противоопухолевом потенциале. Кроме того, отмечается его способность влиять на кишечную микробиоту [7]. На культурах клеток и мышинных моделях продемонстрирована эффективность метформина при таких аутоиммунных заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит. Препарат уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов – интерферона и интерлейкина (ИЛ) 17, а также регуляцию активности CD4+ T- и Th-17-клеток [8]. Регулируя энергетический метаболизм клетки путем активации АМФК, ингибирования механистической мишени рапамицинового комплекса 1 и влияния на сигнальный путь p53, метформин способен воздействовать на рост и прогрессирование опухоли. В исследованиях на клеточных культурах и мышинных моделях показан положительный эффект метформина на течение гепатоцеллюлярной карциномы, увеальной меланомы и других видов рака [9]. Риск развития рака у пациентов с СД 2 типа, принимавших метформин, оказался ниже, чем у никогда не принимавших данный препарат (отношение шансов (ОШ) 0,70 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,65–0,76). В частности, значимые различия отмечались у лиц с раком мочевого пузыря, поджелудочной железы, легких, печени, с опухолями головы и шеи, а также с колоректальным раком. Метформин в отличие от других сахароснижающих препаратов ассоциировался со значительным снижением риска развития рака – ОШ 0,80 (95% ДИ 0,73–0,87) [10].

На сегодняшний день связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья не вызывает сомнений. Метформин способен регулировать качественный и количественный состав микробиоты. Однако необходимо отметить, что результаты исследований противоречивы. В разных популяциях наблюдалось как увеличение разнообразия микробиоты, так и его уменьшение или отсутствие какого-либо эффекта [11].

Установлено также влияние метформина на остеогенез. Данный препарат способствует дифференцировке остеобластов посредством передачи сигналов АМФК. В экспериментах *in vitro* показано, что метформин, добавленный в культуральную среду в концентрации 500 мкМ, способствовал дифференцировке стромальных клеток, полученных из жировой ткани, в костеобразующие клетки и увеличивал образование минерализованного внеклеточного матрикса. На моделях *in vivo* продемонстрировано, что метформин в дозе 250 мг/кг/сут ускорял заживле-



ние переломов и способствовал образованию новой костной мозоли в местах переломов на модели дефекта черепа крысы. Метформин также оказывал положительный эффект на остеогенную дифференцировку и отрицательный эффект на адипогенную дифференцировку стволовых клеток периодонтальной ткани [12].

Изучается также вклад метформина в течение неалкогольной жировой болезни печени. У взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени прием метформина способствовал снижению уровней аланинаминотрансферазы (средняя разница – -10,84 (95% ДИ -21,85–0,16), $p = 0,05$), аспартатаминотрансферазы (средняя разница – -4,82 (95% ДИ -9,33– -0,30), $p = 0,04$), триглицеридов (средняя разница – -0,17 (95% ДИ -0,26– -0,08), $p = 0,0002$), общего холестерина (средняя разница – -0,29 (95% ДИ -0,47– -0,10), $p = 0,003$) [13]. У детей метформин не оказывал значимого влияния на уровень печеночных трансаминаз, однако улучшал показатели индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) [14]. На фоне приема препарата уменьшились уровни инсулина (средняя разница – -6,20 (95% ДИ -8,64– -3,76), $p < 0,00001$) и триглицеридов (средняя разница – -19,37 (95% ДИ -30,64– -8,10), $p = 0,0008$).

Метформин рекомендуется и пациенткам с синдромом поликистозных яичников и индексом массы тела 25 кг/м^2 и более [15]. Синдром поликистозных яичников представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся дисфункцией яичников, гиперандрогенией, нарушением менструального цикла, инсулинорезистентностью и ожирением и нередко сочетающееся с метаболическим синдромом. Метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствует восстановлению овуляции и нормальной продолжительности менструального цикла [16].

Ситаглиптин

Ситаглиптин – один из представителей ингибиторов ДПП-4, фермента, расщепляющего инкретины. Инкретины – группа гормонов желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на различные стимулы, в частности на пищу или другие вещества. Среди инкретинов есть гормоны, стимулирующие секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и подавляющие секрецию глюкагона, что приводит к более быстрому насыщению. Речь, в частности, идет о глюкагоноподобном пептиде 1 и глюкозозависимом инсулиноподобном полипептиде.

Дипептидилпептидаза 4 относится к мембраносвязанным сериновым протеазам и локализуется в клетках кишечника, печени, почек и других органов. Ее функция заключается в гидролизе разных пептидов и цитокинов, в том числе глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида и глюкагоноподобного пептида 1 [17].

Для продления эффектов инкретинов используют ингибиторы ДПП-4, или глиптины. Препараты дан-

ного класса снижают базальную и постпрандиальную гликемию и активно используются как в моно-, так и в комбинированной терапии сахарного диабета [18].

Ситаглиптин – первый глиптин, одобренный экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для лечения СД 2 типа. Он является высокоселективным ингибитором ДПП-4 и не ингибирует ДПП-8 и ДПП-9, а также характеризуется низким риском гипогликемий и дозозависимым влиянием на уровень ГПП-1 [19]. Ситаглиптин в отличие от плацебо оказывает положительное влияние на вариабельность гликемии [20].

С 2009 г. по требованию Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств все сахароснижающие препараты исследуются на предмет сердечно-сосудистой безопасности. Согласно полученным результатам, ингибиторы ДПП-4 являются неоднородным классом в отношении риска развития сердечной недостаточности. Так, саксаглиптин и алоглиптин ассоциировались с более высокой частотой госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа. В крупном международном исследовании TECOS показано, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) за четыре месяца терапии ситаглиптином снизился на 0,24–0,60% в зависимости от расовой принадлежности больных [21]. В данном исследовании также отмечалась безопасность ситаглиптина в отношении сердечно-сосудистой смерти и развития сердечной недостаточности.

Ситаглиптин оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему вследствие стимуляции синтеза оксида азота эндотелием сосудов, что приводит к их расширению и улучшению микроциркуляции. Кроме того, ситаглиптин увеличивает количество прогениторных клеток в периферической крови, что коррелирует с уровнями оксида азота, глюкагоноподобного пептида 1 и стромального фактора 1 α . Этот эффект важен на ранних стадиях СД 2 типа для снижения сосудистого риска [22].

Ситаглиптин безопасен для пожилых пациентов, в том числе благодаря нейтральности в отношении риска сердечно-сосудистой смерти и низкому риску развития гипогликемий даже при применении с другими сахароснижающими препаратами [23].

Положительное воздействие ситаглиптина на сердечно-сосудистую систему может быть обусловлено влиянием на синтез, регуляцию и метаболизм ряда биологически активных молекул, в частности адипокинов, миокинов и цитокинов. Так, ситаглиптин значительно повышал уровень адропина в сыворотке крови у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа – $4,97 \pm 1,01$ против $3,12 \pm 0,73 \text{ нг/мл}$ ($p < 0,01$).

Адропин – пептидный гормон, участвующий в регуляции углеводного и липидного обменов. Низкий уровень адропина ассоциирован с повышенным риском развития СД 2 типа, неалкогольной жировой



болезни печени, синдрома поликистозных яичников и метаболического синдрома. Анализ результатов исследования показал, что повышенный уровень адипонина в сыворотке отрицательно коррелировал с базальной гликемией ($\beta = -0,71$, $p < 0,1$) и уровнем HbA1c ($\beta = -0,44$, $p < 0,01$) и положительно – со значениями индекса функции β -клеток (НОМА- β) ($\beta = 9,02$, $p < 0,01$) [24].

На сегодняшний момент времени получены данные об улучшении течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с и без СД 2 типа при приеме ситаглиптина. Так, A. Doustmohammadian и соавт. установили, что показатели фиброза значимо снизились у получавших ситаглиптин [25]. Так, их среднее значение до лечения составляло 6,25 (5,97; 7,30), после лечения – 6,00 (5,40; 6,85) ($p = 0,001$). У пациентов, получавших ситаглиптин, также наблюдалось значительное уменьшение уровней аланинаминотрансферазы ($p = 0,036$) и аспартатаминотрансферазы ($p < 0,001$). В группе плацебо достоверно снизился только уровень аспартатаминотрансферазы ($p = 0,019$). Однако в группе ситаглиптина он снизился в 2,4 раза больше, чем в группе плацебо, что было клинически значимым. J. Yap и соавт. оценивали влияние сахароснижающих препаратов на внутрипеченочное содержание липидов, висцеральную и подкожную жировую ткань, а также массу тела и уровень HbA1c [26]. Ситаглиптин продемонстрировал сопоставимые с лираглутидом изменения содержания печеночного жира, абдоминального жира и массы тела – с $15,5 \pm 5,6$ до $11,7 \pm 5,0\%$ ($p = 0,001$), с $153,4 \pm 31,5$ до $139,8 \pm 27,3$ см² ($p = 0,027$), с $88,2 \pm 13,6$ до $86,5 \pm 13,2$ кг ($p = 0,005$) соответственно. Сообщается и о способности ситаглиптина ингибировать белок активации фибробластов, что приводит к повышению уровня интактного фактора роста фибробластов 21 и опосредованному снижению уровней глюкозы в плазме, триглицеридов, жиров в печени и возрастанию чувствительности клеток к инсулину [27].

В исследованиях на мышах, у которых вызывали панкреатит с последующим развитием острого повреждения легких, показано, что введенный интраперитонеально ситаглиптин уменьшал гистологические повреждения, отек и активность миелопероксидазы в легких, экспрессию провоспалительных цитокинов, а также подавлял чрезмерную аутофагию и выработку активных форм кислорода посредством активации сигнального пути $p62 - Keap1 - Nrf2$ и стимулирования ядерной транслокации $Nrf2$ [28]. Вероятно, это не единственный механизм снижения окислительного стресса. Так, в исследовании клеточной культуры кардиомиоцитов, моделирующей синдром ишемии-реперфузии, ситаглиптин значительно уменьшал уровни маркеров окислительного стресса – активных форм кислорода в митохондриях и клеточного малонового диальдегида. Кроме того, ситаглиптин значительно сокращал гиперактивацию аутофагии и митофагии в кардиомиоцитах, пораженных гипоксией или реоксигенацией, что сопровождалось повышением уровня сиртуина 3 [29].

Описанные выше эффекты наблюдались и в условиях *in vivo*. При оценке влияния комбинации ситаглиптина с глимепиридом на уровень глюкозы в крови и окислительный стресс отмечено снижение значений гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, малонового диальдегида, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов 6 и 18 [30]. В то же время показатели индекса функции β -клеток, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы были выше по сравнению с таковыми до лечения и в контрольной группе.

Аналогичные эффекты отмечаются и в нервной ткани. Согласно результатам экспериментальных исследований, ситаглиптин продемонстрировал антиоксидантные и антиапоптотические свойства за счет повышения уровня глутатиона и снижения уровня глутамата. Его противовоспалительная активность реализуется за счет уменьшения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и CD163 и повышения уровней противовоспалительных факторов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β . Кроме того, было обнаружено, что ситаглиптин уменьшал накопление β -амилоида в структурах головного мозга в экспериментальных моделях деменции при болезни Альцгеймера. Этот эффект может быть связан с концентрацией стромального фактора 1. Помимо изменения лабораторных показателей применение ситаглиптина привело к значительному улучшению результатов тестов, используемых для оценки деменции (Mini-Mental State Examination, MMSE) [31].

Дипептидилпептидаза 4 известна и как маркер CD26. Он экспрессируется на большинстве иммунных клеток, включая CD4+ и CD8+ T-клетки, B-клетки, макрофаги и естественные киллеры. Согласно результатам текущих исследований *in vitro* и *in vivo*, ингибиторы ДПП-4 оказывают благотворное влияние на воспалительные, аутоиммунные и некоторые онкологические заболевания [32].

Исследуется также роль ситаглиптина в профилактике апоптоза и улучшении выживаемости β -клеточных линий. Так, применение ситаглиптина в сочетании с омепразолом и γ -аминомасляной кислотой у NOD-мышей было связано с повышением уровней С-пептида и инсулина по сравнению с плацебо [33]. Необходимо подчеркнуть, что для подтверждения полученных результатов требуется проведение клинических испытаний безопасности и эффективности данной терапии у пациентов с СД 1 типа.

Было также отмечено, что ингибиторы ДПП-4 увеличивали количество альвеолярных эпителиальных клеток 2 на мышинных моделях повреждения легких [34]. Во время пандемии COVID-19 лечение ситаглиптином пациентов с СД 2 типа ассоциировалось со снижением смертности и улучшением клинических исходов [35]. Данный эффект был связан с подавлением взаимодействия между ДПП-4 и каркасными белками, которые необходимы для формирования эндосом и репликации SARS-CoV-2. Кроме того, ситаглиптин ослаблял воспалительный



сигнальный путь, увеличивал уровень стромального фактора 1 и уменьшал уровень провоспалительных цитокинов [36].

Эффективность и безопасность комбинированной терапии

Одной из часто используемых для лечения СД 2 типа комбинаций является комбинация метформина и ситаглиптина. Она рекомендована в дебюте заболевания, так как способствует сохранению функции β -клеток поджелудочной железы, пожилым пациентам и пациентам с высоким риском развития гипогликемий [1].

В исследованиях фармакокинетики комбинации метформина и ситаглиптина не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетики препаратов ни при одновременном применении, ни при приеме фиксированной комбинации [37, 38]. Абсолютная биодоступность метформина составляет 40–60%. Она сокращается при приеме пищи. При этом время достижения C_{max} увеличивается на один час [39]. На фармакокинетику ситаглиптина прием пищи не оказывает значимого влияния, поэтому для минимизации риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для метформина, комбинацию рекомендуется принимать во время еды.

Согласно результатам исследования COSMETIC, комбинация метформина и ситаглиптина снижала уровень HbA1c на 1,6% за 24 недели терапии, а также улучшала функцию β -клеток поджелудочной железы [40].

В когортном исследовании, проведенном S.A. Campbell и соавт., оценивалось добавление ситаглиптина к метформину на степень прогрессирования сахарного диабета [41]. Основным исходом считалось начало инсулинотерапии. Последняя рассматривалась как маркер прогрессирования СД 2 типа. В группе комбинированной терапии инсулинотерапия потребовалась 15,0% больных, в группе поэтапного добавления препаратов (ситаглиптин добавлен к терапии метформином позднее) – 19,1%. Вторичной конечной точкой было выбрано изменение уровня HbA1c через год терапии. Одновременный прием ситаглиптина с метформином был связан с более значимым снижением уровня HbA1c по сравнению с более поздним применением ситаглиптина – на 0,5% (95% ДИ 0,3–0,7), $p < 0,01$.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ComproSIT-M с участием 458 пациентов к терапии метформином в дозе 2000 мг/сут добавляли ситаглиптин или плацебо [42]. Через 20 недель лечения уровень HbA1c в группе ситаглиптина уменьшился на 1,10%, в группе плацебо – на 0,69% (разница между группами – 0,41%). При этом между группами не наблюдалось различий в отношении неблагоприятных событий, эпизодов гипогликемий и изменения веса.

Исследование STRATEGY, включавшее 680 пациентов старше 65 лет, у которых терапия метформином

была дополнена ситаглиптином в дозе 100 мг, показало, что через 16 недель терапии уровень HbA1c уменьшился на 0,81% ($\pm 0,03\%$), причем у мужчин сильнее, чем у женщин (-0,92 против -0,69% соответственно) [43]. У 67,2% больных уровень HbA1c оказался менее 7,5%, у 44,9% – менее 7,0%. Отмечалась также корреляция между величиной снижения уровня HbA1c, стажем СД 2 типа и исходным уровнем HbA1c. Неблагоприятные события, связанные с терапией, наблюдались у 4,1% пациентов, эпизоды гипогликемии – у 4,3%.

В исследовании N-ISM сравнивали эффекты комбинаций метформина с ситаглиптином и метформина с ипраглифлозином [44]. Вторичная конечная точка была выделена на 24-й неделе терапии. Доля пациентов с уровнем HbA1c менее 7,0% была больше в первой группе: 61,4% – в группе ситаглиптина и 35,2% – в группе ипраглифлозина. Однако на 52-й неделе исследования различий в уровне HbA1c между исследуемыми группами обнаружено не было. Кроме того, в группе ипраглифлозина уменьшились масса тела, индекс массы тела и окружность талии, а также улучшились параметры липидограммы. В группе ситаглиптина данные параметры значимо не изменились. Уровень С-пептида в группе ситаглиптина остался неизменным, в группе ипраглифлозина уменьшился.

В исследовании J. Nematyar и соавт. сравнивалось влияние комбинаций глибенкламида с метформином и ситаглиптина с метформином на гликемию, липидный профиль и маркеры окислительного стресса. Комбинации ситаглиптина с метформином и глибенкламида с метформином сопоставимо значимо снижали уровень HbA1c ($p = 0,01$ и $p = 0,008$) и базальную гликемию ($p = 0,03$ и $p = 0,02$). В группе ситаглиптина значимо уменьшилась концентрация триацилглицеролов ($p = 0,03$). Остальные показатели липидного спектра в обеих группах остались неизменными. В группе ситаглиптина маркер окислительного стресса (ИЛ-6) значимо снизился по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,01$) и по сравнению с группой глибенкламида ($p = 0,001$) [45].

Заключение

Метформин и ситаглиптин оказывают положительные эффекты на обмен глюкозы, липидов и окислительный стресс. Длительное применение комбинации данных препаратов способствует сдерживанию сердечно-сосудистых рисков.

Комбинация метформина и ситаглиптина продемонстрировала безопасность в разных группах пациентов, в частности у пожилых.

Данная комбинация может быть показана для старта терапии сахарного диабета, так как способствует сохранению инсулин-секретирующей функции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.



Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 11-й выпуск. М., 2023.
2. Bridges H.R., Blaza J.N., Yin Z., et al. Structural basis of mammalian respiratory complex I inhibition by medicinal biguanides. *Science*. 2023; 379 (6630): 351–357.
3. Lim J.M., Anwar M.A., Han H.S., et al. CREB-regulated transcriptional coactivator 2 proteome landscape is modulated by SREBF1. *Mol. Cell. Proteomics*. 2023; 22 (10): 100637.
4. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017; 13 (10): 572–587.
5. LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr. Rev*. 2021; 42 (1): 77–96.
6. Herman R., Kravos N.A., Jensterle M., et al. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (3): 1264.
7. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2023; 19 (8): 460–476.
8. Nojima I., Wada, J. Metformin and its immune-mediated effects in various diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (1): 755.
9. Hua Y., Zheng Y., Yao Y., et al. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J. Transl. Med*. 2023; 21 (1): 403.
10. Zhang K., Bai P., Dai H., Deng Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*. 2021; 15 (1): 52–58.
11. Petakh P., Kamyshna I., Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: a systematic review. *Mol. Metab*. 2023; 77: 101805.
12. Zhu M., Zhao Z., Xu H.H.K., et al. Effects of metformin delivery via biomaterials on bone and dental tissue engineering. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (24): 15905.
13. Huang Y., Wang X., Yan C., et al. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (43): e31437.
14. Gkiourtzis N., Michou P., Moutafi M., et al. The benefit of metformin in the treatment of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pediatr*. 2023; 182 (11): 4795–4806.
15. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68 (2): 112–127.
16. Attia G.M., Almouteri M.M., Alnakhli F.T. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. *Cureus*. 2023; 15 (8): e44493.
17. Подачина С.В., Соловьева И.В. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: терапевтические возможности. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20 (8): 26–30.
18. Ahrén B., Foley J.E. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2016; 59 (5): 907–917.
19. Wang X.N., Sim B.R., Chen H., et al. Identification of sitagliptin binding proteins by affinity purification mass spectrometry. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2022; 54 (10): 1453–1463.
20. Baek J.H., Jin S.M., Kaku K., et al. Efficacy of mitiglinide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment. *Expert Opin. Pharmacother*. 2015; 16 (8): 1127–1136.
21. Davis T.M.E., Mulder H., Lokhnygina Y., et al. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20 (6): 1427–1434.
22. Xu M., Zhao X., Zheng M., et al. Acute effects of sitagliptin on progenitor cells and soluble mediators in newly diagnosed type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2020; 58 (9): 491–503.
23. 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.
24. Wang Q., An Y., Zhang L., et al. Regulation of adropin by sitagliptin monotherapy in participants with newly diagnosed type 2 diabetes. *BMC Endocr. Disord*. 2022; 22 (1): 306.
25. Doustmohammadian A., Nezhadisalami A., Tameshke F.S. A randomized triple-blind controlled clinical trial evaluation of sitagliptin in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver diseases without diabetes. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 937554.
26. Yan J., Yao B., Kuang H., et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019; 69 (6): 2414–2426.
27. Pedersen A.K.N., Hage C., Jessen N., et al. Sitagliptin reduces FAP-activity and increases intact FGF21 levels in patients with newly detected glucose abnormalities. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2022; 556: 111738.
28. Kong L., Deng J., Zhou X., et al. Sitagliptin activates the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway to alleviate oxidative stress and excessive autophagy in severe acute pancreatitis-related acute lung injury. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (10): 928.



29. Yang M., Xi N., Gao M., Yu Y. Sitagliptin mitigates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced injury in cardiomyocytes by mediating sirtuin 3 (SIRT3) and autophagy. *Bioengineered*. 2022; 13 (5): 13162–13173.
30. Zhao X., Huang P., Yuan J. Influence of glimepiride plus sitagliptin on treatment outcome, blood glucose, and oxidative stress in diabetic patients. *Am. J. Transl. Res.* 2022; 14 (10): 7459–7466.
31. Wiciński M., Wódkiewicz E., Słupski M., et al. Neuroprotective activity of sitagliptin via reduction of neuroinflammation beyond the incretin effect: focus on Alzheimer's disease. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 6091014.
32. Drakul M., Čolić M. Immunomodulatory activity of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in immune-related diseases. *Eur. J. Immunol.* 2023; 53 (12): e2250302.
33. Lagunas-Rangel F.A., Koshelev D., Nedorubov A., et al. Triple drug therapy with GABA, sitagliptin, and omeprazole prevents type 1 diabetes onset and promotes its reversal in non-obese diabetic mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 1028114.
34. Shao S., Zhang N., Specht G.P., et al. Pharmacological expansion of type 2 alveolar epithelial cells promotes regenerative lower airway repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2024; 121 (16): e2400077121.
35. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., et al. Sitagliptin Treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (12): 2999–3006.
36. Alomair B.M., Al-Kuraishy H.M., Al-Buhadily A.K., et al. Is sitagliptin effective for SARS-CoV-2 infection: false or true prophecy? *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (6): 2411–2415.
37. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2263–2270.
38. Schnaars Y., Gaikwad S., Gottwald-Hostalek U., et al. Bioequivalence evaluation in healthy volunteers: new generic formulations of sitagliptin and sitagliptin-metformin fixed-dose combination compared with the originator products. *Diabetes Ther.* 2023; 14 (2): 347–362.
39. Shi P., Liu X., Li T., et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of sitagliptin phosphate/metformin hydrochloride tablets in healthy chinese subjects: a randomized, open-label, crossover study. *Drugs R. D.* 2022; 22 (1): 15–23.
40. Lim S., An J.H., Shin H., et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012; 77 (2): 215–223.
41. Campbell S.A., Light P.E., Simpson S.H. Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet. Med.* 2020; 37 (10): 1715–1722.
42. Frias J.P., Zimmer Z., Lam R.L.H., et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-M study. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (5): 1128–1135.
43. Liu X., Wang L., Xing Y., et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STRATEGY study. *J. Diabetes Investig.* 2020; 11 (6): 1532–1541.
44. Kitazawa M., Katagiri T., Suzuki H., et al. A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: the N-ISM study. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (3): 811–821.
45. Hematyar J., Rashid, H., Zakerkish M., et al. Effect of sitagliptin versus glibenclamide on glycemic markers, lipid profile inflammatory and oxidative stress factors in type 2 diabetes patients: a double-blinded randomized controlled trial. *Maedica (Bucur)*. 2022; 17 (4): 762–770.

The Fixed Combination of Metformin and Sitagliptin: Additivity of the Effects for Successful Management of Glycaemia and Cardiovascular Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

P.S. Arkharova, T.V. Saprina, MD, PhD, Prof.

Siberian State Medical University

Contact person: Tatyana V. Saprina, tanja.v.saprina@mail.ru

Various classes of drugs are used for the treatment of type 2 diabetes mellitus, both in monotherapy and in combination. In elderly patients, people at high risk of hypoglycaemia and at the onset of the disease it is recommended to prescribe a combination of metformin and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (glyptins). This article reviews the mechanisms of hypoglycaemic action of drugs, pleiotropic effects of metformin and sitagliptin, and the efficacy of the combination of these drugs against type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism disorders and oxidative stress.

Keywords: metformin, sitagliptin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pleiotropic effects



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

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 м²), 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 м²; 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, экфолиативные 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 неэффективности 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.** Принимают 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.