



# Вторая линия терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 с позиции патогенеза

*Сложная патофизиология сахарного диабета 2 типа и его склонность к прогрессированию предусматривают многофакторную стратегию терапии. Значимой роли ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в управлении сахарным диабетом 2 типа с позиции патогенеза было посвящено выступление заведующей кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессора Татьяны Юльевны ДЕМИДОВОЙ, состоявшееся при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках II Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» (Москва, 2 ноября 2022 г.).*

Сахароснижающая терапия при сахарном диабете (СД) 2 типа должна не только обеспечивать достижение целевых значений гликемического контроля с минимальным риском развития побочных эффектов, но и способствовать длительному поддержанию достигнутых показателей. В связи с этим не теряет своей актуальности персонализированный подход, что означает выбор индивидуальных целей лечения, своевременную его интенсификацию согласно международным и отечественным стандартам. Так, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2022 г., определенным группам пациентов уже на старте показано назначение комбинированной терапии с целью отсрочки утраты гликемического контроля (класс доказа-

тельности А)<sup>1</sup>. Основанием данной рекомендации послужили результаты исследования VERIFY, продемонстрировавшего преимущество начальной комбинированной терапии для более быстрого достижения поставленных гликемических целей.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2022 г., многофакторное воздействие является основополагающим у взрослых пациентов с СД 2 типа. В них указано, что помимо модификации образа жизни и адекватного контроля углеводного обмена необходимо стремиться достигать целевых показателей артериального давления, липидного обмена, чтобы снизить сердечно-сосудистый риск. Еще в 2021 г. в проекте рекомендаций декларировалось, что на старте лечения СД 2 типа должен иметь место выбор между

моно- и комбинированной терапией из двух сахароснижающих препаратов<sup>2</sup>.

В совместном руководстве экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2022 г. для достижения отдаленных целей в виде снижения риска инвалидизации и смерти обозначены четыре основных слагаемых успеха: гликемический контроль, управление сердечно-сосудистыми факторами риска, кардиоренальная протекция, управление весом<sup>3</sup>. При этом сделан акцент на применении не только эффективных в отношении достижения и удержания целевой гликемии препаратов, включая их комбинации, но и препаратов, обладающих доказанными органопротективными, плейотропными свойствами.

<sup>1</sup> American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S111–S124.

<sup>2</sup> Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2021 // [org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie\\_recomendacii\\_sd2\\_vzroslye\\_31.07.2021\\_final.pdf](http://org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie_recomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf).

<sup>3</sup> Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022; 45 (11): 2753–2786.



## II Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

В качестве первой линии сахароснижающей терапии для пациентов с СД 2 типа традиционно рекомендуется метформин в силу высокой сахароснижающей эффективности, потенциальной способности умеренно снижать массу тела, хорошего профиля безопасности и минимального риска развития гипогликемий.

Особого внимания среди сахароснижающих препаратов заслуживают и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4), которые за счет активации инкретинового ответа воздействуют на одно из главных патогенетических звеньев СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-4 позволяют не только улучшить гликемический контроль, в том числе у пожилых пациентов, но и безопасно достичь данной цели.

В руководстве экспертов ADA/EASD 2022 г. указано, что ингибиторы ДПП-4 обладают средней клинической эффективностью, нейтральным влиянием на вес, превосходным профилем безопасности и минимальным риском гипогликемий<sup>3</sup>.

Раннее назначение комбинации ингибитора ДПП-4 и метформина существенно повышает стойкость гликемического контроля по сравнению с поэтапным подходом.

На сегодняшний день ингибиторы ДПП-4 рекомендованы к применению на всех этапах диабетического континуума – как на старте лечения в виде монотерапии или в комбинации с метформином, так и для его интенсификации в составе двойной или тройной комбинации, в том числе с инсулином.

Комбинация метформина с ингибитором ДПП-4, например ситаглиптином, обеспечивает воздей-

ствии на разные звенья патогенеза СД 2 типа. Метформин в большей степени влияет на уровень глюкозы плазмы натощак, ситаглиптин – на постпрандиальную гликемию. Установлено, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% вклад постпрандиального уровня глюкозы в гликемическую нагрузку составляет более 70%<sup>4</sup>. Поэтому применение на ранней стадии комбинации ситаглиптина и метформина позволяет контролировать не только базальную, но и постпрандиальную гипергликемию без риска развития гипогликемий.

Для каждого из представителей ингибиторов ДПП-4 были проведены рандомизированные клинические исследования сердечно-сосудистой безопасности. Наилучшие результаты в отношении сердечно-сосудистых событий были получены на терапии ситаглиптином в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании TECOS. «На сегодняшний день ситаглиптин считается наиболее изученным ингибитором ДПП-4 с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности и потенциальных возможностей по улучшению состояния миокарда и почек», – констатировала профессор Т.Ю. Демидова.

Эффективность и безопасность ситаглиптина оценены в многочисленных рандомизированных исследованиях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ODYSSEE назначение ситаглиптина пациентам, получавшим монотерапию метформином и имевшим неудовлет-

ворительный контроль гликемии, способствовало снижению уровня HbA1c менее 7% в 64,8% случаев<sup>5</sup>. Анализ результатов ряда исследований показал, что у пациентов с СД 2 типа добавление ситаглиптина к разным схемам инсулинотерапии способствовало улучшению гликемического контроля независимо от режима применения инсулина<sup>6</sup>.

Комбинированная терапия ситаглиптином и инсулином при титрации дозы последнего для достижения целевой гликемии приводила к снижению суточной дозы инсулина, клинически значимому уменьшению уровней гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак<sup>7</sup>. Важно, что такая терапия сопровождалась сокращением частоты ночных гипогликемий.

Особый интерес представляют результаты начатого в 2013 г. крупного проспективного исследования GRADE<sup>8</sup>, целью которого было сравнить эффективность основных сахароснижающих препаратов (производных сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов глюкокагоноподобного пептида 1 и инсулина) при добавлении к метформи-ну в долгосрочной перспективе. В исследование были включены 5000 пациентов с длительностью диабета менее десяти лет и исходным уровнем HbA1c от 6,8 до 8,5% на терапии метформином в дозе 1000–2000 мг/сут. Больные были рандомизированы в группы глимепирида, ситаглиптина, лираглутида и инсулина ларгин. В качестве оцениваемых параметров выбраны влияние на уровень HbA1c, продолжительность дей-

<sup>4</sup> Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A., et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. Clin. Ther. 2005; 27 (Suppl. B): S42–56.

<sup>5</sup> Valensi P., de Pouvourville G., Benard N., et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015; 41 (3): 231–238.

<sup>6</sup> Takai M., Ishikawa M., Maeda H., Kanamori A. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: the ASSIST-K study. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 103 (3) // [https://www.researchgate.net/publication/260195007\\_Safety\\_and\\_efficacy\\_of\\_adding\\_sitagliptin\\_to\\_insulin\\_in\\_patients\\_with\\_type\\_2\\_diabetes\\_The\\_ASSIST-K\\_study](https://www.researchgate.net/publication/260195007_Safety_and_efficacy_of_adding_sitagliptin_to_insulin_in_patients_with_type_2_diabetes_The_ASSIST-K_study).

<sup>7</sup> Shankar R.R., Mathieu C., Yu W.B., et al. Patterns of reported nocturnal hypoglycemia in patients (pts) with type 2 diabetes (T2D) intensively treated with insulin glargine (GLAR) with or without sitagliptin (SITA). American Diabetes Association, 2014. Poster 1027-P.

<sup>8</sup> Nathan D.M., Buse J.B., Kahn S.E., et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2254–2261.



## II Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

ствия, влияние на осложнения, переносимость, неблагоприятные последствия. Период наблюдения составил 4,8 года.

Большинство (71%) участников исследования достигли первичной конечной точки –  $HbA1c \geq 7\%$ . Такового достигли 67% пациентов группы инсулина гларгин, 68% – группы лираглутида, 72% – группы глимепирида, 77% – группы ситаглиптина<sup>9</sup>. Частота несоблюдения правил приема препаратов, повлекшего прекращение терапии, была самой высокой в группе глимепирида (20%) и самой низкой в группе инсулина гларгин (13%).

Все сахароснижающие препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность при оценке первичных и вторичных метаболических точек.

Преимущество инкретиновой терапии отмечено в отношении снижения артериального давления. В группах ситаглиптина и лираглутида зафиксировано достоверно ( $p < 0,001$ ) более значимое снижение артериального давления по сравнению с группами глимепирида и инсулина гларгин. Кроме того, в группах ситаглиптина и лираглутида не наблюдалась прибавка массы тела. В отношении снижения показателей липопротеинов низкой плотности между группами достоверной разницы не получено.

Между группами лечения также не было получено достоверных различий по частоте достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда,

нефатального инсульта), госпитализаций по причине сердечной недостаточности и общей летальности. «Следовательно, добавление ситаглиптина к метформину обеспечивает хороший прогноз в отношении продолжительности жизни», – подчеркнула докладчик. Резюмируя вышесказанное, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что ингибиторы ДПП-4, сочетающие хорошую переносимость с сахароснижающей эффективностью при минимальном риске гипогликемий и без увеличения веса, являются прекрасной терапевтической опцией для большинства пациентов с СД 2 типа. Назначение ингибиторов ДПП-4 в комбинации с метформином на ранней стадии лечения позволяет достигать целевых показателей гликемического контроля с долгосрочным удержанием эффекта.

<sup>9</sup> Lachin J.M. Results of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – A Comparative Effectiveness (GRADE) study. American Diabetes Association, 2021 // <http://digimedupdates.com/ada-81st-annual-scientific-sessions-virtual-meeting-june-25-29-2021-day-4/>.



## • конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •  
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •  
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!