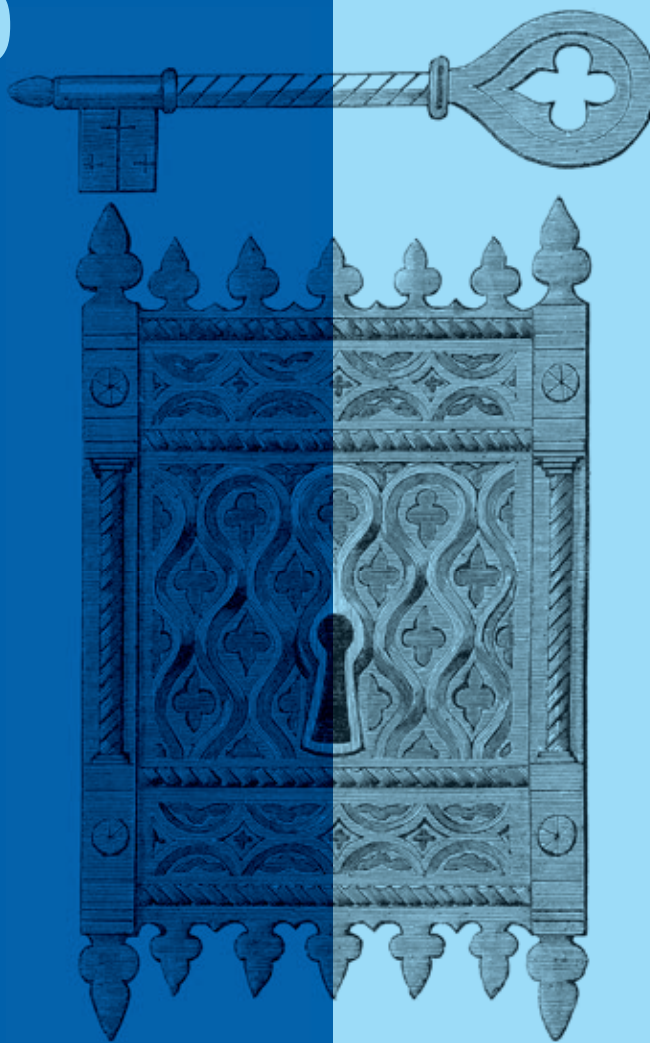


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 25 ТОМ 16  
2020

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №4

Возможности разных  
прандиальных регуляторов  
у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа  
и морбидным ожирением

12

Ингибиторы  
дипептидилпептидазы 4:  
клиническая  
фармакология

24

Паратгормон-независимая  
гиперкальциемия  
как осложнение  
косметических процедур

56



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

• 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!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 25.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления  
«Эндокринология»  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта  
«Эндокринология»  
Г. МАНУКЯН  
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 25.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor  
for 'Endocrinology'  
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

Advertising Manager  
'Endocrinology'  
G. MANUKYAN  
g.manukyan@medforum-agency.ru

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Доказательства эффективности и безопасности интенсивного контроля гликемии, полученные в исследовании ADVANCE, позволяют рассматривать данную стратегию как основу лечения большинства больных сахарным диабетом 2 типа» 6

## Клинические исследования

В.В. ФАДЕЕВ, О.Ю. ГУРОВА, И.В. ГЛИНКИНА, М.В. АМОСОВА, Е.С. МАЛОЛЕТКИНА  
Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением 12

## Эпидемиологические исследования

М.Р. БЕРОЕВА, А.М. МКРТУМЯН  
Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Цхинвала 20

## Обзор

А.В. СИДОРОВ  
Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор 24

## Лекции для врачей

В.В. ФАДЕЕВ  
Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: потенцирование сахароснижающих эффектов или патогенетический подход? 50

Л.В. ЕГШАТЯН, А.А. ВОЗНЯК, М.И. ЕВЛОЕВА, Ф.Г. МАРДАНОВА, А.М. МКРТУМЯН  
От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций 56

# Contents

## People. Events. Dates

Professor A.M. MKRTUMYAN: 'The Evidence of the Effectiveness and Safety of Intensive Glycemic Control Obtained in the ADVANCE Study Allows Us to Consider This Strategy as the Basis for the Treatment of Most Patients with Type 2 Diabetes' 6

## Clinical Studies

V.V. FADEEV, O.Yu. GUROVA, I.V. GLINKINA, M.V. AMOSOVA, E.S. MALOLETKINA  
Effectiveness of Different Prandial Regulators in Patients with Type 2 Diabetes and Morbid Obesity 12

## Epidemiological Studies

M.R. BEROEVA, A.M. MKRTUMYAN  
The Prevalence of Diabetes Mellitus Type 2 in the Adult Population of Tskhinval 20

## Review

A.V. SIDOROV  
Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review 24

## Clinical Lectures

V.V. FADEEV  
Early Combination Therapy for Type 2 Diabetes: Potentiation of Hypoglycemic Effects or Pathogenetic Approach 50

L.V. EGSHTYAN, A.A. VOZNYAK, M.I. YEVLOYEVA, F.G. MARDANOVA, A.M. MKRTUMYAN  
From the Desire to Change Appearance to Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia: Complications of Cosmetic Injections 56

# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

## Второе полугодие

**22 сентября**

XIV научно-практическая конференция  
**«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»**  
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

**8–9 октября**

XVIII научно-практическая конференция  
**«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**  
(8 октября – Сокос, 9 октября – онлайн-конференция)

**20 октября**

XII научно-практическая конференция  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)**  
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

**29–30 октября**

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием  
**«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»**

**13 ноября**

III Международная научно-практическая конференция  
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов  
**«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»**

**18–19 ноября**

XI Российский конгресс с международным участием  
**«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»**

**2 декабря**

XV междисциплинарная научно-практическая конференция  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»**  
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

**9–10 декабря**

I Российский конгресс  
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Реклама

УЧИТЫВАЯ СЛОЖНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ ОБСТАНОВКУ, ВСЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРОВОДЯТСЯ В ОЧНО-ЗАОЧНОЙ ФОРМЕ С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯМИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU



## Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Доказательства эффективности и безопасности интенсивного контроля гликемии, полученные в исследовании ADVANCE, позволяют рассматривать данную стратегию как основу лечения большинства больных сахарным диабетом 2 типа»



*Основными причинами ранней инвалидизации и смерти больных сахарным диабетом 2 типа являются осложнения, развивающиеся вследствие недостаточной компенсации углеводного обмена. О долгосрочных результатах масштабного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) и роли интенсивного контроля гликемии в снижении риска диабетических осложнений в целом и сердечно-сосудистых в частности беседуем с заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителем отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, заслуженным врачом России, д.м.н., профессором Ашотом Мусаеловичем МКРТУМЯНОМ.*

– ADVANCE является крупнейшим клиническим исследованием в области диабетологии. Можно ли сказать, что его результаты устарели, учитывая время, прошедшее с момента его проведения, и новые данные, полученные к настоящему времени в других исследованиях?

– Исследование ADVANCE по-прежнему можно считать эпохальным, несмотря на его давность – с момента включения в исследование первых пациентов прошло практически 20 лет. В нем приняли участие 215 медицинских центров из 20 стран Европы, Азии, Австралии и Северной Америки. В общей сложности в исследование было включено 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Период наблюдения в среднем составил пять лет.

Уровень исследования и значимость его результатов наиболее ярко охарактеризовал выдающийся деятель здравоохранения США Дэвид Метьюз: «Исследование ADVANCE стало триумфом организации, непоколебимости клинической науки и прикладной мудрости. Оно заслуживает почетного места в анналах истории изучения сахарного диабета».

Мало того, исследование ADVANCE стало предиктором других исследований. Так, оно натолкнуло международное диабетологическое сообщество на дальнейшее изучение сахароснижающих препаратов, в том числе в отношении тех аспектов,





## Актуальное интервью

которые рассматривались в исследовании ADVANCE.

Безусловно, и на сегодняшний день результаты исследования ADVANCE сохраняют свою актуальность как для клиницистов, так и для исследователей.

### – В чем заключалась особенность данного проекта?

– Возможности разных стратегий в отношении достижения контроля гликемии и профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа изучались и ранее. В частности, было проведено крупное британское проспективное исследование UKPDS. Это исследование стало своего рода пионером в изучении влияния раннего интенсивного контроля гликемии на риск развития микро- и макрососудистых событий и общую смертность у больных сахарным диабетом 2 типа. Оно помогло понять важность контроля гликемии, к каким уровням глюкозы в крови необходимо стремиться, как это отражается на развитии микро- и макрососудистых событий и показателях смертности. Результаты исследования позволили сделать вывод, что раннее назначение интенсивной сахароснижающей терапии способствует значительному снижению риска развития осложнений или смерти, связанных с сахарным диабетом. В группе интенсивной терапии в отличие от группы стандартного лечения риск общей смерти снизился на 21%, от инфаркта миокарда – на 14%, от инсульта – на 12%. Риск развития макрососудистых осложнений уменьшился на 37%, ампутации конечностей – на 43%. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в данном исследовании интенсивную терапию назначали сразу при установлении диагноза «сахарный диабет 2 типа».

Исследование ADVANCE должно было ответить на вопрос: можно ли достичь таких же результатов

у пациентов с большой длительностью сахарного диабета и уже имеющих какие-либо осложнения? Так, пациенты, включенные в исследование ADVANCE, страдали сахарным диабетом в среднем восемь лет. Еще одна задача проекта – оценить эффективность не только интенсивного гликемического контроля (достижение гликированного гемоглобина (HbA1c), близкого к норме, то есть 6,5% и менее), но и контроля артериального давления.

### – Каковы были конечные точки исследования ADVANCE?

– Первичными конечными точками исследования стали развитие микро- (нефропатия, диабетическое поражение глаз) и макрососудистых осложнений (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или смерть по причине сердечно-сосудистого осложнения).

### – Ашот Мусаелович, расскажите более подробно о дизайне исследования...

– В исследовании ADVANCE применялся факториальный дизайн, подразумевавший две ветви наблюдения. Рандомизация пациентов проводилась централизованно «два на два». Это способствовало независимой оценке эффективности двух направлений терапии – антигипергликемической и антигипертензивной.

Для контроля гликемии группа интенсивного лечения в качестве основного препарата получала гликлазид модифицированного высвобождения (МВ) Диабетон® МВ. Для достижения целевых показателей артериального давления использовали комбинированный препарат Нолипрел®, содержащий индапамид (диуретик из группы производных сульфонамида) и периндоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента).

Как было отмечено ранее, дизайн исследования позволил рассмо-

треть по отдельности вопросы влияния интенсивного контроля гликемии и контроля артериального давления на конечные точки. Наконец, изучить роль совместного контроля гликемии и артериального давления в отношении исходов.

Наряду с эффективностью в исследовании оценивалась безопасность разных стратегий.

### – Какие преимущества продемонстрировал интенсивный гликемический контроль?

– Как было отмечено ранее, интенсивное лечение предполагало применение гликлазида МВ (Диабетона МВ) в дозе 30–120 мг/сут, а также при необходимости других препаратов (исключая иные производные сульфонилмочевины) для достижения целевого уровня HbA1c.

Результаты исследования ADVANCE свидетельствовали о превосходстве интенсивной терапии с применением препарата Диабетон® МВ над стандартным лечением в отношении контроля гликемии. Так, на фоне интенсивной терапии удалось достичь уровня HbA1c 6,5% и менее, стандартного лечения – в пределах 7,3%.

Интенсивная стратегия лечения улучшала показатели макрососудистых исходов, в частности в отношении нефропатий. Частота случаев последней снизилась почти на 20%.

В отношении макрососудистых исходов (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) группы практически не различались. Разница результатов не достигла статистической значимости, однако была в пользу интенсивного контроля.

### – Были ли открытия в отношении контроля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом?

– Прежде всего результаты исследования доказали важность контроля артериального давле-



## Актуальное интервью

ния наряду с контролем гликемии. Кроме того, было продемонстрировано преимущество интенсивной антигипертензивной терапии на основе фиксированной комбинации индапамид и периндоприла (Нолипрела).

**– Какие уроки можно извлечь из исследования ADVANCE?**

– В исследовании включали больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 55 лет и старше с дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, такими как возраст старше 65 лет, микро- и макрососудистые осложнения в анамнезе, длительность диабета десять лет и более. Анализ исходных характеристик участников исследования показал, что большинство из них имели высокий сердечно-сосудистый риск, микро- или макрососудистые осложнения, микроальбуминурию.

В исследовании ADVANCE интенсивную сахароснижающую терапию назначали в зависимости от наличия факторов риска развития осложнений и, конечно, индивидуального ответа на лечение. Грамотно сформулированный протокол исследования, четкие критерии включения и персонализированный подход к лечению позволили безопасно контролировать уровень глюкозы в крови с плавным достижением среднего уровня HbA1c 6,5% и статистически значимо снизить общий риск осложнений. Это один из уроков исследования.

Еще раз подчеркну, что в группе интенсивной сахароснижающей терапии с использованием Диабетона МВ происходило постепенное снижение уровня HbA1c до целевых значений, после чего этот показатель поддерживался в течение всего периода наблюдения. Как известно, быстрое снижение уровня HbA1c ассоциируется с высокой частотой гипогликемических состояний и риском смерти.

Большинство пациентов не могут достичь целевых показателей HbA1c на фоне монотерапии. Поэтому приходится корректировать дозы, добавлять другие препараты. В этом отношении исследование ADVANCE также представляет особую ценность. Его результаты позволили установить, какая доза является эффективной, при какой дозе надо вводить комбинированную терапию. Это тоже урок...

Согласно протоколу, в группе интенсивной терапии обязательной составляющей был Диабетон® МВ. Лечение начинали с 30 мг/сут. Титрацию дозы осуществляли в зависимости от уровня HbA1c. В рамках исследования подавляющее большинство (70%) пациентов было переведено на максимальную суточную дозу 120 мг, однако количество эпизодов гипогликемий не повысилось, масса тела не увеличилась. В отсутствие эффекта добавляли еще один препарат.

**– Повлияли ли результаты исследования на стратегию ведения больных сахарным диабетом?**

– Доказательства эффективности и безопасности интенсивной терапии в целях предупреждения развития осложнений сахарного диабета 2 типа, полученные в ходе исследования, позволили рассматривать данную стратегию как основу для большинства больных сахарным диабетом 2 типа.

Благодаря исследованию ADVANCE особое внимание при лечении пациентов с сахарным диабетом стали уделять нефропротекции, что отражено в рекомендациях как международных, так и национальных диабетических ассоциаций.

**– В исследовании ADVANCE интенсивная стратегия лечения предполагала применение гликлазида. На какие патогенетические звенья воздействует данный препарат?**

– Гликлазид является представителем производных сульфонилмочевины. В клинической практике этот класс препаратов используется с 1950-х гг.

Востребованность производных сульфонилмочевины обусловлена выраженным сахароснижающим действием.

В отличие от производных сульфонилмочевины первого поколения препараты второго поколения, к которым относится гликлазид, характеризуются еще более выраженным сахароснижающим действием и реже вызывают побочные эффекты.

Необходимо подчеркнуть, что действие производных сульфонилмочевины направлено на стимуляцию секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса путем взаимодействия со специфическими рецепторами (SUR), которые присутствуют в разных клетках организма. В настоящее время выделяют два типа рецепторов: SUR-1 и SUR-2. SUR-1 представлен в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, SUR-2A – в кардиомиоцитах, SUR-2B – в гладкомышечных клетках.

Селективность действия производных сульфонилмочевины определяется аффинностью с данными рецепторами.

Взаимодействие некоторых производных сульфонилмочевины с рецепторами SUR-2 приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, усиливается приток кальция. Нарушение метаболизма калия в кардиомиоцитах приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Препараты с селективностью в отношении SUR-1 ассоциируются с меньшим сердечно-сосудистым риском.

Гликлазид преимущественно взаимодействует с SUR-1, что объясняет его прямой превентивный эффект на сердечно-сосудистую систему.

В развитии сосудистых осложнений при сахарном диабе-



# Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



## Краткая инструкция по применению препарата Диабетон® МВ

**Состав\*** - Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид — 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Показания к применению\*** - Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Способ применения и дозы\*** - Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таблетки). Коррекция дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие насечки на таблетке 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). **Комбинированный приём с другим гипогликемическим лекарственным средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания\*** - Повышенная чувствительность к гликлазиду, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания\*** - При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, после употребления алкоголя, у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке лекарственного препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*** - 1) *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии.* Противопоказанные сочетания: миконазол; *нерекомендуемые сочетания:* фенилбутазон, этанол; *сочетания, требующие осторожности:* другие сахароснижающие средства (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидинионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов ГПП-1); бета-адреноблокаторы, флуконазол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H2-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) *Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови.* *Нерекомендуемые сочетания:* даназол; *сочетания, требующие осторожности:* хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды и тетракозактид, ритондир, сабфутамол, тербуталин, препараты зверобоя продырявленного. 3) *Препараты, которые могут вызвать дислипемическое изменение концентрации глюкозы в крови.* *Сочетания, требующие осторожности:* фторинолон. 4) *Сочетания, требующие внимания:* антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*** - **Беременность:** рекомендуется заменить на инсулинотерапию или заранее — в случае планируемой беременности. **Период грудного вскармливания:** противопоказан. **Фертильность\*** - **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами\*** - Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочное действие\*** - Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с разлитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка\*** - В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска\*** - Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14, 15 или 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **Производитель\*** - «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



РЕКЛАМА



## Актуальное интервью

те 2 типа одним из ведущих механизмов признан оксидативный стресс. Гликлазид МВ предотвращает и уменьшает выраженность оксидативного стресса благодаря уникальной химической структуре. Речь, в частности, идет о азобициклооктановом кольце.

Оказывая метаболическое и антиоксидантное воздействие, гликлазид влияет на патогенетические механизмы микро- и макрососудистых осложнений. Данные свойства препарата особенно важны при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**– В чем особенность гликлазида модифицированного высвобождения?**

– Диабетон® МВ – это лекарственная форма гликлазида, содержащая специальный гидрофильный матрикс, регулирующий высвобождение действующего вещества. Контролируемое и постепенное (в течение 24 часов) высвобождение гликлазида достигается с помощью гипромеллозы, входящей в состав гидрофильного матрикса таблетки. В желудке высокомолекулярные полимерные волокна гипромеллозы трансформируются в гель, из которого высвобождается активное вещество. Оригинальная форма обеспечивает эффективный контроль гликемии с низким риском развития гипогликемии. Диабетон® МВ принимают один раз в день во время завтрака вне зависимости от суммарной дозы (30–120 мг, или половина – две таблетки) в один прием.

Безопасность гликлазида МВ в отношении риска развития гипогликемии подтверждена в исследовании RAMADAN. Во время празднования Рамадана у больных сахарным диабетом 2 типа повышается частота эпизодов тяжелых гипогликемий. В исследовании показано, что

на фоне лечения гликлазидом МВ у соблюдавших пост отмечалась минимальная частота гипогликемий. Безопасность Диабетона МВ была сравнима с безопасностью ингибиторов дипептидилпептидазы 4.

**– Как вы оцениваете место и роль Диабетона МВ в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа?**

– Диабетон® МВ является одним из препаратов выбора в разных группах пациентов. Прежде всего это лица с хронической болезнью почек, микро- и макроальбуминурией. Известно, что альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации служат независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В рамках исследования ADVANCE было проведено несколько независимых наблюдений в отношении биомаркеров, связанных с заболеванием почек. Установлено, что интенсивный контроль гликемии с применением Диабетона МВ и артериального давления с помощью препарата Нолипрел® замедляет прогрессирование альбуминурии. Именно поэтому наряду с инновационными антидиабетическими препаратами, такими как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, гликлазид МВ занимает достойное место в лечении пациентов с высоким риском почечных событий и хронической болезнью почек разных стадий.

Большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа страдают артериальной гипертензией, избыточной массой тела, ожирением. Результаты исследований, прежде всего исследования ADVANCE, продемонстрировали, что препарат Диабетон® МВ обеспечивает безопасный контроль гликемии в отношении указанных параметров, что также

обуславливает его широкое применение в клинической практике.

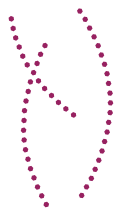
Важно подчеркнуть, что в настоящее время Диабетон® МВ считается самым безопасным производным сульфонилмочевины.

**– Ашот Мусаелович, какие результаты исследования ADVANCE следует учитывать при назначении терапии больным сахарным диабетом?**

– Среди наиболее важных для клинической практики выводов исследования ADVANCE следует выделить следующие:

- стратегия лечения должна обеспечивать не только эффективный, но и безопасный контроль гликемии, подразумевающий плавное снижение уровня HbA1c для предупреждения развития гипогликемических состояний;
- для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и исходов необходим многофакторный подход к ведению больных, включающий контроль гликемии и артериального давления;
- перед назначением схемы сахароснижающей терапии у пациентов необходимо исследовать функциональное состояние почек, поскольку использование некоторых антидиабетических препаратов лимитировано скоростью клубочковой фильтрации.

Подводя итог, следует отметить, что Диабетон® МВ является одним из препаратов выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в том числе с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, так как обеспечивает благоприятный профиль безопасности в сочетании с интенсивным контролем гликемии. Он удобен в применении и доступен по стоимости. Все это может способствовать повышению приверженности терапии. ☺



IFDC MOSCOW  
2020

# X Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

12–13 октября 2020 Holiday Inn Moscow Sokolniki,  
Москва, ул. Русаковская, д. 24



ОРГАНИЗАТОР  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛЬЯНС  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

## Форум проводится под патронатом:

- правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы

## Организаторы:

- Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»
- Кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
- Ассоциация «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

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



Конгресс-оператор:  
ООО «КСТ Интерфорум»

г. Москва, Обручева, 30/1, стр. 2  
+7 (495) 419-08-68, +7 (495) 722-64-20  
[info@kstinterforum.ru](mailto:info@kstinterforum.ru) • [www.kstinterforum.ru](http://www.kstinterforum.ru)



## Основные направления:

- организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилям «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- аллергология и иммунология
- современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- клиническая и лабораторная микология
- детская дерматология
- трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- дерматоонкология
- эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии



<sup>1</sup> Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
Первого Московского государственного  
медицинского университета  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Университетская клиническая  
больница № 2  
Первого Московского государственного  
медицинского университета  
им. И.М. Сеченова

## Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением

В.В. Фадеев, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.Ю. Гурова, к.м.н.<sup>1</sup>, И.В. Глинкина, к.м.н.<sup>1</sup>,  
М.В. Амосова<sup>1</sup>, Е.С. Малолеткина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Мария Вадимовна Амосова, mariaamosova@mail.ru

Для цитирования: Фадеев В.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В. и др. Эффективность различных прандиальных регуляторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-12-18

*Выбор сахароснижающей терапии у пациентов с морбидным ожирением остается актуальной проблемой. В то же время исследований, оценивавших особенности лечения сахарного диабета у таких больных, до сих пор не проводилось.*

*В связи с этим было инициировано открытое проспективное рандомизированное исследование эффективности разных препаратов преимущественно с прандиальным сахароснижающим эффектом в комбинации с базальным инсулином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением.*

*В исследовании принял участие 141 пациент. Больных разделили на три группы. Первая группа получала агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 в сочетании с метформинем и базальным инсулином. Второй группе в дополнение к базальному инсулину и метформину был назначен препарат сульфонилмочевины. Третья группа применяла традиционную базис-болюсную терапию с метформинем. Исходно и через 24 недели исследования все участники прошли стационарное обследование, включавшее определение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии) и показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин). Кроме того, у них оценивалась частота гипогликемий.*

*Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением в качестве прандиального компонента лечения препаратом выбора является агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1, возможно за счет его плейотропных эффектов.*

*В целом с учетом наличия комплекса коморбидных состояний у таких больных проводимую сахароснижающую терапию необходимо персонализировать.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, морбидное ожирение, инсулинотерапия, производные сульфонилмочевины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

### Введение

Актуальность темы определяется прогрессирующим ростом распространения сахарного диабета и ожирения, в том числе мор-

бидной формы, а также высокой смертностью и ранней инвалидизацией таких пациентов [1–3]. Частое сочетание этих патологий привело к разработке саха-

роснижающих препаратов, которые способны влиять не только на гликемический контроль, но и на контроль массы тела (не способствуют ее прибавке или даже снижают), обладают низким риском развития гипогликемий, благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [4]. Однако в рандомизированных клинических исследованиях эффективности сахароснижающих препаратов отдельно не рассматривались пациенты с морбидным ожирением, которые отличаются от общей группы больных [5–9]. Согласно классификации Национального института здравоохранения США, морбидное ожирение диагностируется при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и наличии его серьезных осложнений, включая сахарный диабет 2 типа, или при ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> вне зависимости от наличия осложнений [10, 11].

При лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением прежде всего необходимо учитывать влияние сахароснижающих препаратов на увеличение массы тела и таким образом прогрессирование заболевания. Нередко лицам с сахарным диабетом 2 типа в силу большей доступности и распространенности назначают сахароснижающие препараты, способствующие при длительном приеме повышению массы тела.



Это в свою очередь может привести к прогрессированию инсулинорезистентности и потребовать интенсификации лечения, назначения инсулинотерапии, что обуславливает дальнейшее увеличение массы тела. Необходимо отметить, что, несмотря на все имеющиеся средства фармакотерапии, в данной когорте больных сложности при попытках достижения компенсации углеводного обмена и снижения массы тела прежде всего возникают из-за невозможности соблюдения рекомендаций по питанию, изменения укрепившихся стереотипов пищевого поведения. К последним относится неконтролируемое и неограниченное число приемов пищи. Расстройство пищевого поведения затрудняет выделение пре- и постпрандиальных компонентов питания. Все это приводит к неэффективности стандартных схем сахароснижающей терапии.

При выборе методов лечения также следует учитывать многочисленные факторы риска, модифицирующие друг друга.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности разных препаратов преимущественно с прандиальным сахароснижающим эффектом в комбинации с базальным инсулином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением.

### Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование на базе клиники эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- сахарный диабет 2 типа;
- получение сахароснижающей терапии, включавшей базальный инсулин;
- ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1 типа;
- острый панкреатит в течение последних пяти лет;
- беременность;
- кормление грудью;
- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В исследование был включен 141 пациент, находившийся на стационарном лечении в клинике эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с ноября 2015 г. по май 2018 г.

Участники исследования с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на три группы. Первая группа получала агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) в сочетании с метформином и базальным инсулином, вторая – препарат из группы производных сульфонилмочевинны (ПСМ) в дополнение к метформину и базальному инсулину, третья – традиционную базис-болюсную инсулинотерапию (ББИТ) в сочетании с метформином.

В качестве основных конечных точек выбраны значения массы тела, ИМТ, уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ), частота гипогликемий и суточная доза инсулина.

Частота гипогликемий (гликемия менее 3,9 ммоль/л или тяжелая гипогликемия, потребовавшая посторонней помощи) оценивалась с помощью специально разработанного опросника, в котором пациенты самостоятельно указывали возникновение гипогликемии: 0 – отсутствие, 1 – до четырех раз в месяц (один раз в неделю), 2 – два раза в неделю, 3 – более трех раз в неделю, 4 – тяжелые гипогликемии.

Кроме того, больные должны были вести дневник самоконтроля в течение 10–14 дней перед включением в исследование и как минимум в течение двух недель перед каждым визитом к эндокринологу. Длительность наблюдения составила шесть месяцев (24 недели).

Анализ данных проведен в 2019 г. Их обрабатывали с помощью методов описательной статистики. Количественные переменные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [25; 75]), категориальные – в процентах. В качестве интервальных оценок для медианы использовали 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Определение границ 95% ДИ для биномиальных пропорций проводилось по методу Клоппера – Пирсона. Для установления различий между связанными выборками использовали критерий Вилкоксона. Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью критерия Краскела – Уоллиса (нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при  $p < 0,05$ ) с последующим применением критерия Данна (с использованием пошаговой коррекции  $p$ -значений по методу Холма). Для оценки динамики категориальных переменных в связанных выборках применяли критерий  $\chi^2$  МакНемара. Для определения силы связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи интерпретировали по шкале Чеддока. Вид зависимости признака от одного или нескольких признаков устанавливали с помощью логистического регрессионного анализа. Для анализа частоты развития гипогликемий применяли отрицательную биномиальную регрессию.

В качестве апостериорного анализа для попарных сравнений использовали тест Тьюки. Для оценки средних значений и 95% ДИ зависимых переменных с учетом поправок на ковариаты (estimated marginal means) применялся подход, предложенный S.R. Searle и соавт. [12]. Различия между группами и ассоциации расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Все этапы предобработки и анализа полученных данных, а также визуализация выполнялись с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0 и среды для статистических вычислений R 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing).



## Результаты

### Общая характеристика участников

В первой группе исходно было 61 пациент, во второй и третьей группах – по 40 пациентов. Однако в первой группе не все участники завершили исследование. Из пяти выбывших трое прекратили прием арГПП-1 в связи с развитием нежелательных явлений (тошнота, рвота, диарея), один – в связи с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (гликемия от 20 до 24 ммоль/л), один – в связи с отсутствием финансовых возможностей приобрести препараты данного класса. Медиана возраста всех пациентов составила 60 [56; 67] лет, ИМТ – 36,8 [35,0; 41,3] кг/м<sup>2</sup>. Исходный уровень HbA1c – 9,3 [8,1; 10,3]%, что свидетельствовало о декомпенсации углеводного обмена. Стаж сахарного диабета 2 типа составил 12 [9; 17] лет. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

### Влияние прандиальных регуляторов на показатели углеводного обмена

В первой группе уровень HbA1c исходно составлял 9,5 [8,6; 10,8]%, во второй – 8,2 [7,5; 9,6]%, в треть-

ей – 9,45 [8,50; 10,40]%. Через шесть месяцев терапии уровень HbA1c снизился до 7,6 [7,1; 8,5], 7,6 [7,3; 8,1] и 7,9 [7,5; 8,9]% соответственно.

Различие между исходными и достигнутыми значениями HbA1c оказались статистически значимыми во всех группах ( $p < 0,001$ ). Однако динамика снижения HbA1c в группах существенно различалась (табл. 2, рис. 1). Наибольшим оно было у получавших арГПП-1.

Различие исследуемого показателя в группах арГПП-1 и ББИТ по сравнению с группой ПСМ было статистически значимым ( $p < 0,001$  и  $p = 0,041$  соответственно), между группой арГПП-1 и группой ББИТ – на уровне статистической тенденции ( $p = 0,052$ ). Необходимо отметить, что за шесть месяцев в группе арГПП-1 доля пациентов с уровнем HbA1c  $< 7,5\%$  увеличилась на 36,7% ( $\chi^2 = 20,05$ ;  $p < 0,001$ ), в группе ББИТ – на 12,5% ( $\chi^2 = 1,778$ ;  $p = 0,182$ ), в группе ПСМ – на 7,5% ( $\chi^2 = 1,333$ ;  $p = 0,248$ ). Таким образом, доля достигших целевого уровня гликированно-

го гемоглобина была наибольшей при применении арГПП-1 (рис. 2).

На фоне терапии в трех группах также наблюдалось статистически значимое снижение ГПН и ППГ (табл. 3, рис. 3). В группе арГПП-1 уровень ГПН исходно составлял 10,00 ммоль/л (95% ДИ 9,00–12,00), через шесть месяцев – 7,60 ммоль/л (95% ДИ 7,00–8,80). Постпрандиальные показатели глюкозы исходно достигали 13,50 ммоль/л, через шесть месяцев снизились до 10,40 ммоль/л. Таким образом, ГПН уменьшилась на 2,40 ммоль/л (95% ДИ -2,70– -1,90), ППГ – на 2,85 ммоль/л (95% ДИ -3,70– -2,50). В группах ПСМ и ББИТ указанный эффект был менее значительным. Уровень ГПН снизился на 0,55 ммоль/л (95% ДИ -0,85– -0,30) и 2,30 ммоль/л (95% ДИ -3,00– -1,70) соответственно, ППГ – на 0,70 ммоль/л (95% ДИ -0,90– -0,60) и 1,70 ммоль/л (95% ДИ -2,05– -0,70) соответственно. Выраженное снижение постпрандиальной гликемии при применении арГПП-1 может быть ассоциировано с дополнительным влиянием препаратов данного класса на моторику желудка (ее замедление), а также на центры регуляции насыщения в центральной нервной системе.

Различие в динамике ГПН в группах арГПП-1 и ББИТ по сравнению с группой ПСМ было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). В то же время между группами арГПП-1 и ББИТ статистически значимых различий по данному показателю не выявлено ( $p = 0,51$ ). Разница в динамике ППГ между всеми группами была статистически значимой: группа арГПП-1/группа ПСМ –  $p < 0,001$ , группа арГПП-1/группа ББИТ –  $p = 0,008$ , группа ПСМ/группа ББИТ –  $p = 0,018$ .

Таким образом, наименьшее снижение уровня ГПН наблюдалось в группе ПСМ. В группах арГПП-1 и ББИТ показатели были сопоставимы. Однако в отношении динамики уровня ППГ терапия арГПП-1 превосходила другие виды лечения.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Все пациенты	Группа арГПП-1	Группа ПСМ	Группа ББИТ
Количество, абс.	141	61	40	40
Женский пол, абс. (%)	98 (69,5)	34 (55,7)	30 (75,0)	34 (85,0)
Возраст, лет	60,0 [56,0; 67,0]	58,0 [53,0; 66,0]	63,0 [57,8; 70,2]	61,0 [57,0; 66,0]
Масса тела, кг	105,0 [96,0; 118,0]	108,0 [99,0; 120,0]	98,0 [92,2; 110,2]	107,5 [96,5; 118,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,8 [35,0; 41,3]	37,5 [35,0; 42,5]	35,8 [35,0; 38,0]	38,2 [36,0; 43,1]
Длительность сахарного диабета, лет	12,0 [9,0; 17,0]	11,5 [10,0; 16,2]	11,0 [6,5; 15,0]	14,0 [10,0; 20,0]
Уровень С-пептида, пмоль/л	542,5 [415,0; 678,5]	560,0 [405,5; 669,5]	512,5 [417,2; 613,5]	604,5 [474,2; 801,2]
HbA1c, %	9,3 [8,1; 10,3]	9,5 [8,6; 10,8]	8,2 [7,5; 9,6]	9,4 [8,5; 10,4]
ГПН, ммоль/л	9,9 [8,6; 11,5]	10,0 [9,0; 12,0]	8,4 [7,5; 9,9]	10,9 [9,1; 12,0]
ППГ, ммоль/л	13,1 [12,1; 14,4]	13,5 [12,4; 14,8]	12,3 [10,1; 13,3]	13,8 [12,5; 14,5]
Суточная доза инсулина, ЕД	32,0 [18,0; 70,0]	30,0 [25,0; 42,0]	16,0 [12,0; 18,5]	85,0 [73,5; 100,5]

Таблица 2. Динамика уровня HbA1c в разных группах терапии, %

Группа	Уровень HbA1c (Ме [25; 75])		Динамика HbA1c (95% ДИ)	p
	исходно	через 6 месяцев		
арГПП-1	9,50 [8,60; 10,80]	7,60 [7,10; 8,50]*	-1,60 (-2,10– -1,10)	< 0,001*
ПСМ	8,20 [7,50; 9,60]	7,60 [7,30; 8,10]*	-0,45 (-0,90– -0,25)	< 0,001*
ББИТ	9,45 [8,50; 10,40]	7,90 [7,50; 8,90]*	-1,20 (-1,60– -0,85)	< 0,001*

\* Изменение показателей статистически значимо ( $p < 0,05$ ).





**Влияние терапии на суточную дозу инсулина**

Динамика суточной дозы инсулина в трех группах представлена в табл. 4 и на рис. 4. Статистически значимое снижение дозы препарата зафиксировано только в группе арГПП-1. У получавших арГПП-1 она была уменьшена на 2 ЕД (95% ДИ -2-0). В группах ПСМ и ББИТ выявлено значимое увеличение суточной дозы инсулина. Различия между группами были статистически значимыми: группа арГПП-1/группа ПСМ –  $p < 0,001$ , группа арГПП-1/группа ББИТ –  $p < 0,001$ , группа ПСМ/группа ББИТ –  $p = 0,006$ . Такие результаты могут быть связаны как с эпизодами гипогликемии, так и с большими сложностями в достижении компенсации углеводного обмена.

**Эффекты прандиальных регуляторов на массу тела**

Через шесть месяцев терапии в группе арГПП-1 обнаружено статистически значимое снижение массы тела – 6,5 кг (95% ДИ -9,0–-4,0) (табл. 5, рис. 5). В группе ПСМ, наоборот, наблюдалось значимое увеличение массы тела – +1 кг (95% ДИ 0–1). В группе ББИТ статистически значимых изменений не установлено. Различия в динамике массы тела были статистически значимыми только при сравнении группы арГПП-1 с группами ПСМ и ББИТ ( $p < 0,0001$ ). Необходимо напомнить, что тенденция к прибавке массы тела крайне нежелательна для пациентов с морбидным ожирением.

Через шесть месяцев терапии во всех группах статистически значимо изменился ИМТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 6, рис. 6). Так, в группах ПСМ и ББИТ он увеличился на 0,1 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 0,0–0,4) и 0,2 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 0,0–0,5) соответственно. В группе арГПП-1 наблюдалось значительное снижение ИМТ – 2,7 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ -3,3– -1,9), что может свидетельствовать о благоприятном влиянии препаратов данного класса на пищевое поведение пациентов вследствие воздействия на центры регуляции насыщения центральной нервной системы. Различие в динамике ИМТ оказалось статистиче-

ски значимым при сравнении получавших арГПП-1 с применявшими ПСМ и ББИТ ( $p < 0,001$ ).

**Вероятность развития гипогликемий**  
В таблице 7 представлены результаты анализа риска развития гипогликемий в зависимости от получаемого лечения. В качестве зависимой переменной выбрана частота развития гипогликемий через шесть месяцев терапии, в качестве поправочных ковариат – частота гипогликемий до начала терапии, возраст, пол и длительность диабета.

В группе арГПП-1 не выявлено ни одной гипогликемии, в то время как в группах ПСМ и ББИТ их частота составляла один-два раза в неделю. Кроме того, в группе ББИТ был зарегистрирован случай тяжелой гипогликемии.

Оценка вероятности отсутствия гипогликемий через шесть месяцев терапии без учета ковариата представлена в табл. 8.

Результаты hurdle-модели для определения частоты развития гипогликемий через шесть месяцев терапии представлены в табл. 9. Полученные данные свидетельствуют о том, что тип назначенной терапии является значимым предиктором вероятности отсутствия и частоты развития гипогликемий. Применение арГПП-1 было ассоциировано с наименьшей вероятностью развития гипогликемии, поэтому является наиболее безопасным.

**Предикторы эффективности сахароснижающей терапии**

К возможным предикторам эффективности терапии следует

отнести продолжительность сахарного диабета 2 типа, возраст пациентов, уровень С-пептида (косвенный маркер секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы), ИМТ, исходный уровень HbA1c, ГПН и ППГ. Результаты корреляционного анализа, проведенного для выявления

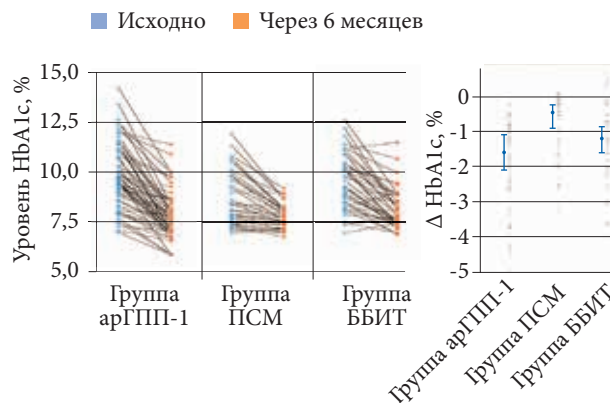


Рис. 1. Динамика уровня HbA1c в разных группах терапии

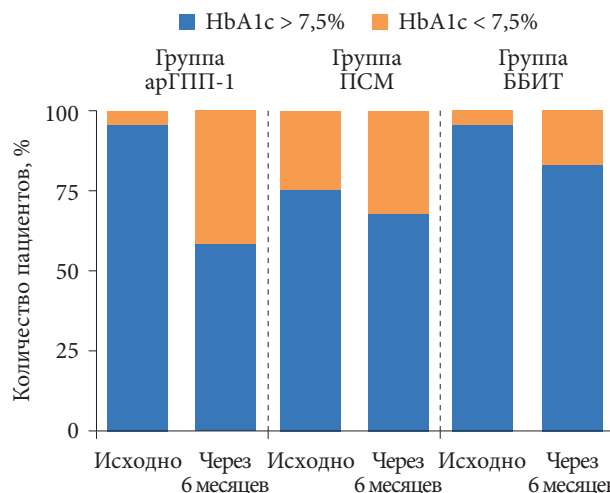


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от уровня HbA1c

Таблица 3. Динамика тощаковой и постпрандиальной гликемии в разных группах терапии, ммоль/л

Группа	Концентрация глюкозы (Ме [25; 75])		Динамика гликемии (95% ДИ)	p
	исходно	через 6 месяцев		
<i>Глюкоза плазмы натощак</i>				
арГПП-1	10,00 [9,00; 12,00]	7,60 [7,00; 8,80]*	-2,40 (-2,70 – -1,90)	< 0,001*
ПСМ	8,40 [7,50; 9,90]	7,80 [7,20; 8,60]*	-0,55 (-0,85 – -0,30)	< 0,001*
ББИТ	10,90 [9,10; 11,90]	8,10 [7,70; 9,00]*	-2,30 (-3,00 – -1,70)	< 0,001*
<i>Постпрандиальная глюкоза</i>				
арГПП-1	13,50 [12,40; 14,80]	10,40 [9,40; 12,40]*	-2,85 (-3,70 – -2,50)	< 0,001*
ПСМ	12,30 [10,10; 13,30]	10,70 [9,60; 12,50]*	-0,70 (-0,90 – -0,60)	< 0,001*
ББИТ	13,70 [12,50; 14,50]	12,10 [10,10; 12,90]*	-1,70 (-2,05 – -0,70)	< 0,001*

\* Изменение показателей статистически значимо ( $p < 0,05$ ).



ассоциации между снижением уровня HbA1c и исходными значениями потенциальных модифицируемых факторов, представлены в табл. 10. На рисунке 7 продемонстрирована связь исходных показателей углеводного обмена с динамикой HbA1c.

Следует отметить, что наиболее существенное снижение HbA1c наблюдалось у пациентов с исходно более высокими его значениями ( $\rho = -0,648$ ,  $p < 0,001$ ).

Кроме того, слабая статистически значимая отрицательная корреляция с динамикой HbA1c установлена для исходно высоких значений гликемии как натощак, так и постпрандиальной ( $\rho = -0,223$ ;  $p = 0,086$  и  $\rho = -0,537$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Однако при построении loess-кривой данная связь носила четко нелинейный характер, что может свидетельствовать о потенциально различной динамике HbA1c при исходно высокой и исходно низкой гликемии. Поэтому рассматриваемый показатель не может считаться истинным предиктором эффективности терапии арГПП-1.

Значимым клинико-анамнестическим фактором эффективности арГПП-1 является возраст пациентов ( $\rho = 0,333$ ;  $p = 0,009$ ) (см. табл. 10). Статистически значимой связи с исходным ИМТ и стажем заболевания не обнаружено (см. табл. 10).

Поскольку в нашем исследовании участвовали только пациенты с морбидным ожирением, это может являться ограничением для применения полученных данных в других условиях.

## Вывод

Полученные результаты свидетельствуют о том, что все исследуемые препараты потенциально эффективны. Так, во всех группах терапии наблюдалось снижение уровня HbA1c, ГПН, ППГ, однако значимо большая положительная динамика отмечена в группе арГПП-1 (HbA1c –  $-1,6\%$ , ППГ –  $-2,85$  ммоль/л). Скорее всего, это связано с замедлением опорожнения желудка, а также подавлением аппетита на фоне терапии арГПП-1.

Важным моментом при проведении сахароснижающей терапии является достижение компенсации углеводного обмена без увеличения риска развития гипогликемий. В отношении частоты развития легких гипогликемий статистически значимых различий между группами ПСМ и ББИТ не выявлено ( $11,5$  против  $12,7\%$ ;  $p > 0,05$ ). Однако в группе ББИТ был зарегистрирован один случай тяжелой гипогликемии. В то же время в группе арГПП-1 не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии. Проведенный анализ вероятности развития гипогликемий также продемонстрировал преимущество арГПП-1.

Ключевым моментом при выборе сахароснижающей терапии пациентам с морбидным ожирением является ее влияние на массу тела. Принимая во внимание прогрессирующую прибавку массы тела на фоне ББИТ, трудности, возникающие при попытках снижения веса, особенности пищевого поведения пациентов, важно подобрать такую схему лечения, которая бы позволила достичь целевой гликемии без риска увеличения массы тела. Во всех трех группах отмечалось значимое изменение ИМТ. Так, в группах ПСМ и ББИТ он увеличился на  $0,1$  и  $0,2$  кг/м<sup>2</sup>, в группе арГПП-1 снизился на  $2,7$  кг/м<sup>2</sup>. Кроме того, в группе арГПП-1 удалось значимо снизить суточную дозу инсулина, тогда как в группах ПСМ и ББИТ наблюдалось ее увеличение.

Таким образом, среди всех вариантов сахароснижающей терапии, включающей в себя базальный инсулин, для пациентов с сахарным диабетом и морбидным ожирением наиболее опти-

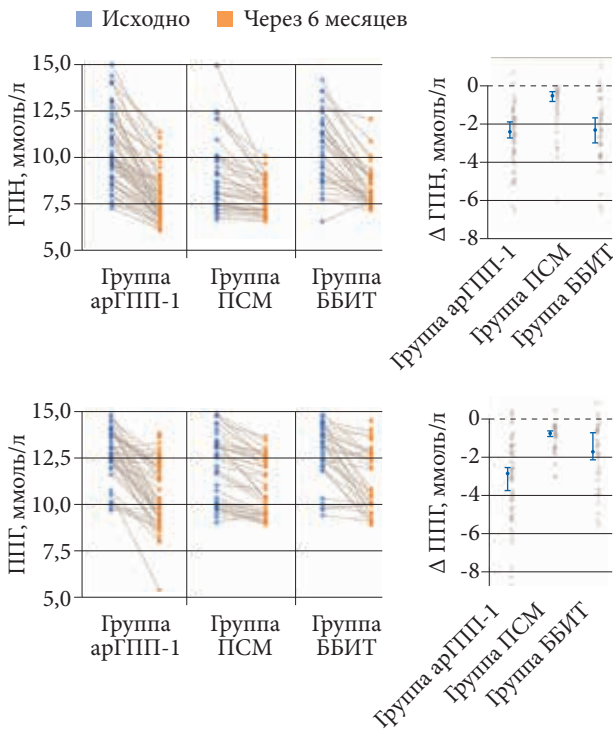


Рис. 3. Динамика гликемии в разных группах терапии

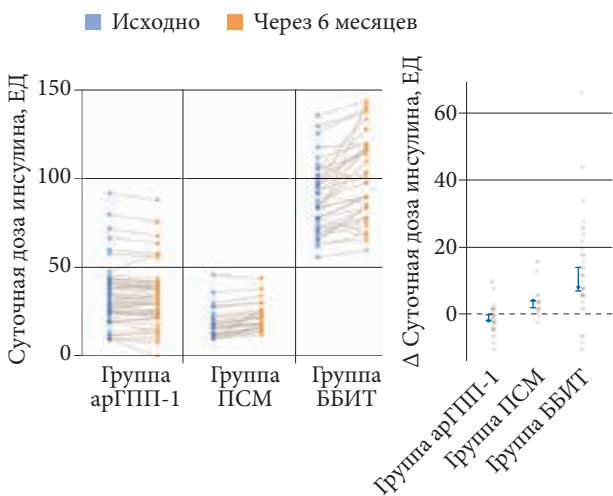


Рис. 4. Динамика суточной дозы инсулина в разных группах терапии

Таблица 4. Динамика суточной дозы инсулина в разных группах терапии, ЕД

Группа	Доза инсулина (Ме [25; 75])		Динамика суточной дозы инсулина (95% ДИ)	p
	исходно	через 6 месяцев		
арГПП-1	30,0 [25,0; 42,0]	32,0 [24,0; 40,0]*	-2,0 (-2,0–0,0)	0,026*
ПСМ	16,0 [12,0; 18,5]	18,0 [16,0; 24,0]*	4,0 (2,0–4,0)	< 0,001*
ББИТ	85,0 [73,5; 100,5]	100,0 [84,0; 118,0]*	8,0 (7,0–14,0)	< 0,001*

\* Изменение показателей статистически значимо ( $p < 0,05$ ).



Таблица 5. Динамика массы тела у пациентов в разных группах терапии, кг

Группа	Масса тела (Ме [25; 75])		Динамика массы тела (95% ДИ)	p
	исходно	через 6 месяцев		
арГПП-1	108,5 [98,3; 120,0]	105,0 [93,3; 114,8]*	-6,5 (-9,0– -4,0)	< 0,0001*
ПСМ	98,0 [93,0; 110,5]	98,0 [93,0; 110,0]*	1,0 (0,0–1,0)	0,0162*
ББИТ	109,0 [97,5; 118,0]	113,0 [100,0; 121,0]*	2,0 (-6,0–10,0)	0,5530*

\* Изменение показателей статистически значимо (p < 0,05).

Таблица 6. Динамика ИМТ у пациентов в разных группах терапии, кг/м<sup>2</sup>

Группа	ИМТ (Ме [25; 75])		Динамика ИМТ (95% ДИ)	p
	исходно	через 6 месяцев		
арГПП-1	37,50 [35,00; 42,50]	35,30 [33,20; 38,70]	-2,70 (-3,30– -1,90)	< 0,001*
ПСМ	35,70 [35,00; 38,00]	36,10 [35,70; 37,80]	0,10 (0,00–0,40)	0,016*
ББИТ	38,20 [35,95; 43,10]	39,00 [36,00; 43,25]	0,20 (0,00–0,50)	0,004*

\* Изменение показателей статистически значимо (p < 0,05).

Таблица 7. Частота развития гипогликемий в неделю

Группа	Оценка без учета ковариата		Оценка с учетом ковариата	
	средняя частота гипогликемий ± стандартная ошибка	Ме [25; 75]	средняя частота гипогликемий ± стандартная ошибка	95% ДИ
арГПП-1	0,082 ± 0,035	0 [0; 0]	0,000 ± 0,003	0,000–0,006
ПСМ	2,000 ± 1,129	1 [0; 2]	2,805 ± 1,263	2,284–1,326
ББИТ	1,775 ± 1,141	1 [0; 1]	1,645 ± 1,269	1,112–1,177

Таблица 8. Вероятность отсутствия гипогликемий

Группа	Частота без учета ковариат	95% ДИ
арГПП-1	0,92	0,85–0,99
ПСМ	0,33	0,16–0,50
ББИТ	0,43	0,24–0,62

Таблица 9. Результаты анализа post hoc попарных различий вероятности отсутствия и развития гипогликемий через шесть месяцев терапии

Группы сравнения	Разница	95% ДИ	p
<b>Вероятность отсутствия гипогликемий</b>			
Группа арГПП-1 vs группа ПСМ	-0,59	0,36–0,82	< 0,0001
Группа арГПП-1 vs группа ББИТ	-0,49	0,24–0,73	< 0,0001
Группа ПСМ vs группа ББИТ	-0,10	-0,40–0,19	0,6797
<b>Частота развития гипогликемий</b>			
Группа арГПП-1 vs группа ПСМ	-0,805	-1,429– -0,181	0,0076
Группа арГПП-1 vs группа ББИТ	-0,645	-1,283– -0,007	0,0470
Группа ПСМ vs группа ББИТ	-0,160	-0,654– 0,975	0,8866

Таблица 10. Корреляция между снижением уровня HbA1c и потенциальными предикторами эффективности терапии арГПП-1

Предикторы эффективности терапии	ρ Спирмена	p
Исходный уровень HbA1c	-0,648	< 0,001
Исходный уровень С-пептида	-0,116	0,376
Исходный уровень ГПН	-0,223	0,086
Исходный уровень ППГ	-0,537	< 0,001
Возраст	0,333	0,009
Длительность сахарного диабета	0,212	0,105
ИМТ	-0,148	0,261

■ Исходно ■ Через 6 месяцев

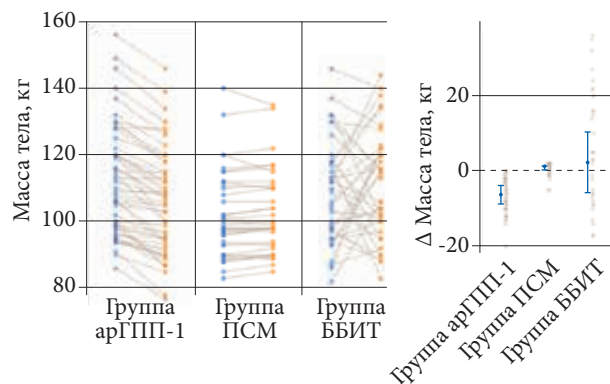


Рис. 5. Динамика массы тела в разных группах терапии

■ Исходно ■ Через 6 месяцев

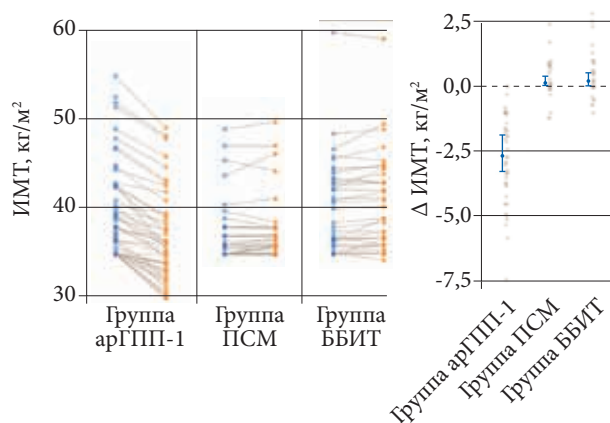


Рис. 6. Динамика ИМТ в разных группах терапии

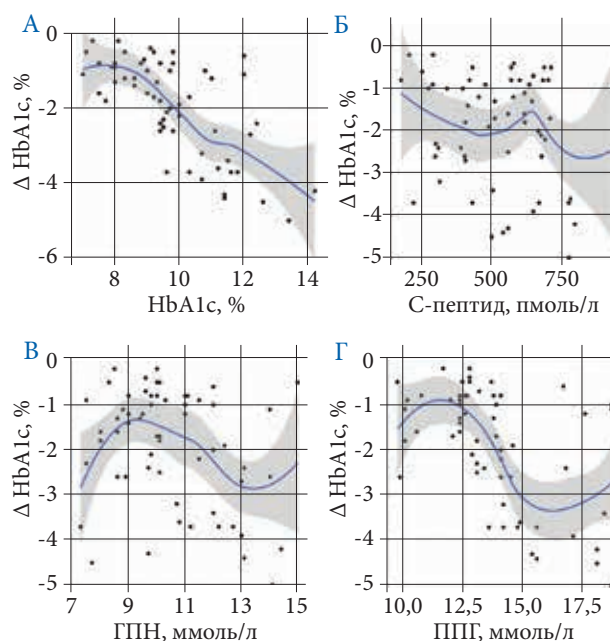



Рис. 7. Предикторы эффективности арГПП-1



мальной и безопасной является комбинация базального инсулина и арГПП-1, что обеспечивает воздействие на разные звенья патогенеза обоих заболеваний и, как следствие, улучшение показателей углеводного обмена, массы

тела без риска развития гипогликемий.

Результаты исследования представляют значимый клинический интерес. Они могут быть применены в работе с пациентами, а также стать основой для разра-

ботки протоколов будущих проспективных исследований. 

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## Литература

1. *International Diabetes Federation*. Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> ed. Brussels, 2019.
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Lau D.C., Teoh H. Impact of current and emerging glucose-lowering drugs on body weight in type 2 diabetes // *Can. J. Diabetes*. 2015. Vol. 39. № 5. P. S148–S154.
5. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012. Vol. 8. № 12. P. 728–742.
6. Orme M.E., Nguyen H., Lu J.Y., Thomas S.A. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2017. Vol. 10. P. 111–122.
7. Мехдиев С.Х., Мустафьев И.И., Мамедов М.Н. Оценка эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при использовании различных схем терапии // *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98. № 4. С. 564–571.
8. Cai X., Ji L., Chen Y. et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis // *J. Diabetes Investig*. 2017. Vol. 8. № 4. P. 510–517.
9. Calvert M.J., McManus R.J., Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study // *Br. J. Gen. Pract*. 2007. Vol. 57. № 539. P. 455–460.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. 2018. № 1. С. 53–70.
11. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health // *Obes. Res*. 1998. Vol. 6. Suppl. 2. P. 51S–209S.
12. Searle S.R., Speed F.M., Milliken G.A. Population marginal means in the linear model: an alternative to least squares means // *The American Statistician*. 1980. Vol. 34. № 4. P. 216–221.

## Effectiveness of Different Prandial Regulators in Patients with Type 2 Diabetes and Morbid Obesity

V.V. Fadeev, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.Yu. Gurova, PhD<sup>1</sup>, I.V. Glinkina, PhD<sup>1</sup>, M.V. Amosova<sup>1</sup>, E.S. Maloletkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> University Clinical Hospital No. 2 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mariya V. Amosova, mariaamosova@mail.ru

*The choice of hypoglycemic therapy in patients with morbid obesity remains the urgent problem. At the same time, studies evaluating the features of treatment of diabetes in such patients have not yet been conducted.*

*In this regard, an open prospective randomized study of the effectiveness of various drugs, mainly with prandial hypoglycemic effect in combination with basal insulin in patients with type 2 diabetes and morbid obesity was initiated. The study involved 141 patients. The first group received glucagon-like peptide 1 receptor agonist in combination with Metformin and basal insulin. In the second group, in addition to basal insulin and Metformin, the sulfonylurea drug was added. The third group used traditional basal-bolus therapy with Metformin. Initially and after 24 weeks of the study, all participants underwent the hospital examination, which included the determination of anthropometric indicators (height, body weight, waist circumference) and indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose, postprandial glycaemia, glycated hemoglobin). In addition, the frequency of hypoglycemia was assessed.*

*It was found that in patients with type 2 diabetes and morbid obesity, the drug of choice as prandial component of treatment is the agonist of the glucagon-like peptide 1 receptor, possibly due to pleiotropic effects.*

*In general, taking into account the presence of the complex of comorbid conditions in such patients, the ongoing hypoglycemic therapy should be personalized.*

**Key words:** diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, sulfonylurea derivatives, glucagon-like peptide 1 agonists



**MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**



**НОВОЕ МЕСТО  
ПРОВЕДЕНИЯ** > **Radisson Blu Slavyanskaya**  
Москва, пл. Европы, 2

# XI

M O S C O W

19–21 NOVEMBER  
НОЯБРЯ 2020

M O S K V A

**XI Interdisciplinary  
International Congress  
«Manage Pain»**

**XI Междисциплинарный  
международный конгресс  
«Управляй болью»**

Реклама

[www.managepain.ru/congress](http://www.managepain.ru/congress)



**АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ**



<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Республиканский многопрофильный медицинский центр, Южная Осетия

<sup>3</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

# Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Цхинвала

М.Р. Бероева<sup>1,2</sup>, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Моника Рамазовна Бероева, monic90@yandex.ru

Для цитирования: Бероева М.Р., Мкртумян А.М. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Цхинвала // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 20–23.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-20-23

**Цель исследования:** оценить распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа среди взрослого населения г. Цхинвала Республики Южная Осетия.

**Материал и методы.** Проанализированы амбулаторные карты 811 пациентов с диагнозом «сахарный диабет 2 типа», состоявших на учете у эндокринолога городской поликлиники. Из них 478 женщин и 333 мужчины. Возраст больных варьировался от 38 до 93 лет.

Для получения репрезентативной выборки проведена стратификация по возрасту и полу, индексу массы тела. Учитывались также показатели гликемии, год установления диагноза.

**Результаты.** Средний возраст выявления СД 2 типа у женщин был больше, чем у мужчин, – 62 и 57 лет соответственно. Распространенность СД 2 типа также была выше среди женщин – 59 и 41%. Наибольшее количество случаев впервые диагностированного заболевания приходилось на возраст от 51 до 58 лет.

**Вывод.** Распространенность СД 2 типа среди населения Цхинвала составляет 4,4%. С учетом результатов исследования NATION, согласно которым диагностируется лишь 54% случаев, количество больных СД 2 типа может достигать 8,1%, или 2,5 тыс. городского населения.

Полученные данные важны для службы диспансеризации населения, а также для проведения профилактических и лечебных мероприятий в Республике Южная Осетия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, распространенность, Цхинвал, Республика Южная Осетия

В настоящее время сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой. За последние десять лет количество страдающих СД увеличилось более чем в два раза и достигло 425 млн. Согласно прогнозам, к 2045 г. их число может составить 629 млн [1]. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Российская

Федерация находится на пятом месте по заболеваемости СД. В 2018 г. в нашей стране было 4,58 млн (3,1%) больных. Из них 4 млн (92%) страдало СД 2 типа. Однако данные официальной статистики более оптимистичны, чем результаты эпидемиологических исследований. Так, в исследовании NATION было установлено, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность больных в России может достигать 9 млн, около 6% населения [1].

Основными причинами распространения диабета признаны нездоровое питание и отсутствие физической нагрузки, приводящие к избыточной массе тела и ожирению [2]. По оценкам экспертов ВОЗ, избыточный вес отмечается у 1,6 млрд человек, более 400 млн из них страдают ожирением [3].

Немаловажную роль в развитии СД 2 типа играет стресс, вызывающий гипергликемию, гликолиз и глюконеогенез. В качестве компенсаторного ответа возникает гиперинсулинемия, которая со временем приводит к инсулинорезистентности. В случае длительного течения указанных состояний может развиться СД 2 типа. Необходимо отметить, что острый или хронич-



ческий стресс является провоцирующим фактором независимо от наличия или отсутствия наследственной предрасположенности [4].

Целью настоящего исследования стала оценка распространенности СД 2 типа среди взрослого населения Цхинвала (Республика Южная Осетия) и связи заболевания с возрастом, полом и индексом массы тела (ИМТ).

Результаты исследования могут дать толчок для реализации новой программы организации здравоохранения и концепции здорового образа жизни.

## Материал и методы

Проанализированы амбулаторные карты 811 взрослых пациентов с СД 2 типа, состоявших на учете у эндокринолога в городской поликлинике.

При анализе данных амбулаторных карт обращали внимание на пол, возраст, показатели гликемии, ИМТ на момент установления диагноза, год возникновения СД 2 типа.

Проведена стратификация по полу, возрасту, ИМТ, году возникновения СД 2 типа. Для стратификации риска по возрасту полученные данные распределяли по категориям с интервалом семь лет.

Сформирована структура выборки с целью повышения репрезентативности по отношению к городскому населению Республики Южная Осетия.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Параметрический показатель (стандартное отклонение (СО)) использовали для оценки различий между двумя группами количественных данных с приближенно нормальным распределением.

## Результаты

Характеристика выборки по полу и возрасту

Из 811 (100%) человек женщин 478 (59%), мужчин 333 (41%). Возраст больных составил 38–93 года (табл. 1). Средний возраст всех

исследуемых – 66 лет, женщин – 68 лет, мужчин – 63 года.

### Распространенность СД 2 типа

**Общая распространенность.** Согласно данным переписи населения 2015 г., в Республике Южная Осетия проживает 53 532 человека, из них мужчин – 25 707, женщин – 27 825. Население Цхинвала составляет 30 432 человека. Средний возраст жителей – 40 лет [5]. В 2015 г. в городской поликлинике на учете у эндокринолога состояло 840 пациентов с СД 2 типа, то есть 2,8% населения, в 2016 г. – 967 (3,1%), в 2017 г. – 1066 (3,5%), в 2018 г. – 1189 (3,9%), в 2019 г. – 1338 (4,4%) больных. В 2020 г. за первый квартал диагностировано

24 новых случая СД 2 типа. Таким образом, с 2015 г. в Цхинвале число пациентов увеличилось на 1,6%.

Ежегодный прирост больных сахарным диабетом 2 типа в среднем составляет 12,3% (табл. 2).

**Распространенность в зависимости от пола и возраста.** В нашей выборке женщин с СД 2 типа оказалось больше, чем мужчин, – 59 против 41%. Средний возраст при установлении диагноза СД 2 типа – 60 лет, среди женщин – 62,0 ± 10,9 года, среди мужчин – 57,0 ± 12,2 года.

Встречаемость СД 2 типа среди женщин и мужчин при первичной постановке диагноза в разных возрастных группах представлена в табл. 3.

Таблица 1. Возрастная структура выборки на момент проведения исследования

Возраст, лет	Мужчины/женщины, абс.
38–45	17/10
46–53	62/36
54–61	70/91
62–69	85/117
70–77	44/103
78–85	42/103
86–93	13/18

Таблица 2. Прирост заболеваемости СД 2 типа в Цхинвале с 2015 по 2019 г., %

Период	Количество новых случаев
2015–2016 гг.	15,1
2016–2017 гг.	10,2
2017–2018 гг.	22,9
2018–2019 гг.	12,5

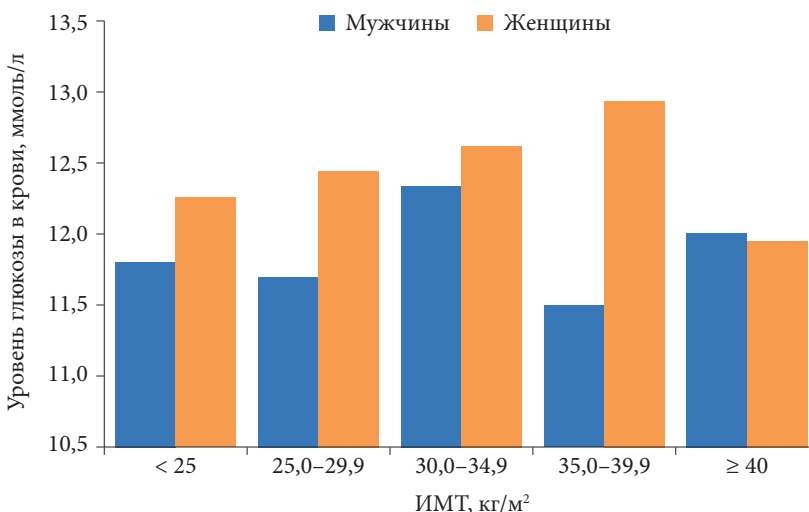
Таблица 3. Возрастная структура выборки при первичной постановке диагноза СД 2 типа

Возраст, лет	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
27–34	2 (0,2)	0 (0)
35–42	35 (4,3)	20 (2,4)
43–50	64 (7,9)	45 (5,6)
51–58	83 (10,2)	131 (16,2)
59–66	80 (9,9)	109 (13,4)
67–74	40 (4,9)	101 (12,5)
75–82	24 (2,9)	64 (7,9)
83–90	5 (0,6)	8 (0,9)



Таблица 4. Распространенность СД 2 типа в зависимости от ИМТ

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
< 25	17 (2,1)	65 (8,0)
25,0–29,9	104 (12,8)	138 (17,0)
30,0–34,9	124 (15,3)	145 (17,9)
35,0–39,9	62 (7,6)	96 (11,8)
≥ 40	26 (3,2)	34 (4,2)



Уровень глюкозы в крови в зависимости от ИМТ

Наибольшее количество больных СД 2 типа было среди лиц в возрасте от 51 до 58 лет – 10,2% мужчин и 16,2% женщин.

Распространенность в зависимости от ИМТ. Средний показатель ИМТ у всех больных составил 31,4 кг/м<sup>2</sup>.

Распространенность СД 2 типа при разных значениях ИМТ представлена в табл. 4.

Частота случаев СД 2 типа оказалась выше у лиц с ожирением первой степени – у 124 (15,3%) мужчин и 145 (17,9%) женщин.

Необходимо отметить, что средний уровень глюкозы в крови при постановке диагноза СД 2 типа составил 12,4 ммоль/л, у мужчин – 12,5 ммоль/л, у женщин – 11,9 ммоль/л. При этом среднее значение глюкозы было больше у мужчин с ожирением первой степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>) и у женщин с ожирением второй степени (ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) (рисунок).

В первом случае уровень глюкозы в крови составил 12,3 ммоль/л, во втором – 12,9 ммоль/л.

Частота встречаемости в зависимости от года возникновения заболевания. Анализ данных амбулаторных карт свидетельствует, что общая распространенность СД 2 типа независимо от пола и возраста статистически выше была в 2011 г. В этом году было зарегистрировано 228 (28,1%) пациентов, среди них 85 (37,2%) мужчин, 143 (62,7%) женщины. Такое количество больных могло быть связано с острым или хроническим эмоциональным стрессом, пережитым жителями Цхинвала в 2008 г. В ночь на 8 августа 2008 г. грузинские правительственные войска атаковали столицу Южной Осетии. За пять дней военных действий погибло много гражданского населения, часть города была полностью разрушена [6].

Так, большинство пациентов указали в анамнезе, что пережили войну 2008 г. В течение двух-трех лет после указанного события отмечали сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание, онемение нижних конечностей. По поводу указанных симптомов обращались за консультацией к эндокринологу по месту жительства. При обследовании выявлена гипергликемия. Впервые был установлен диагноз СД 2 типа.

### Обсуждение результатов

В настоящее время распространенность СД 2 типа среди населения Цхинвала составляет 4,4%. Учитывая данные исследования NATION (диагностируется лишь 54% случаев), можно предположить, что численность больных СД 2 типа в городе составляет около 8,1%, или 2,5 тыс. населения.

В исследовании участвовало 478 женщин и 333 мужчины. Сахарный диабет 2 типа у женщин встречался чаще, чем у мужчин, – 59 против 41%. При первичной постановке диагноза средний возраст женщин превышал средний возраст мужчин – 62 и 57 лет соответственно. Наибольшее количество случаев СД 2 типа как у мужчин, так и у женщин приходилось на возраст от 51 до 58 лет. Необходимо отметить, что в этом возрасте также увеличивается частота развития сердечно-сосудистых заболеваний, что способно ухудшить состояние здоровья и утяжелить лечение как СД, так и его осложнений [7].

Нами установлено, что распространенность СД 2 типа была выше у лиц с ожирением первой степени. Для мужчин данный показатель составил 15,3%, для женщин – 17,9%.

В 2011 г. количество зарегистрированных пациентов с СД 2 типа было наибольшим – 228 (28,1%), что можно объяснить острым или хроническим эмоциональным стрессом, вызванным войной 2008 г. Следует подчеркнуть, что проведенное исследование не дает полного





представления о распространенности СД 2 типа в Цхинвале, так как существовало территориальное ограничение (охват обследуемых), не учитывался уровень гликированного гемоглобина. Реальные цифры могут быть выше.

### Заключение

Данное эпидемиологическое исследование на территории Респу-

блики Южная Осетия проведено впервые. Распространенность СД 2 типа в Цхинвале оказалась выше, чем была зарегистрирована ранее. Это необходимо учитывать при оценке риска развития тяжелых осложнений и летальных исходов. Кроме того, полученные результаты обуславливают необходимость разработки методов активного наблюдения за состоянием населения 34 лет

и старше, особенно лиц с ожирением, а также концепции организационных, социально-экономических, оздоровительных, лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение и восстановление здоровья. Это позволит не только снизить заболеваемость СД 2 типа, но и сохранить трудовую и социальную активность населения. 🌐

### Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
2. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / ed. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. Denmark: WHO, 2009.
3. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 5–19.
4. Зеленин К.А. Роль эмоционального стресса в развитии сахарного диабета 2 типа // Современные проблемы науки и образования. 2009. № 7. Приложение. С. 47–48.
5. [http://sputnik-ossetia.ru/South\\_Ossetia/20160811/2874839.html](http://sputnik-ossetia.ru/South_Ossetia/20160811/2874839.html).
6. [https://sputnik-ossetia.ru/South\\_Ossetia/20160807/2847554.html](https://sputnik-ossetia.ru/South_Ossetia/20160807/2847554.html).
7. Шимохина Н.Ю. Современные представления о патогенезе и особенностях системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 3. С. 3–7.

## The Prevalence of Diabetes Mellitus Type 2 in the Adult Population of Tskhinval

M.R. Beroeva<sup>1,2</sup>, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, South Ossetia

<sup>3</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Monika R. Beroeva, monic90@yandex.ru

**Summary:** assessment of the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) in the adult population of Tskhinval, Republic of South Ossetia.

**Material and methods.** The outpatient records of 811 patients registered with the endocrinologist of the municipal polyclinic with a diagnosis of DM2 were analyzed. The study took into account outpatient records of 478 women and 333 men.

To obtain a representative sample, patients (aged 38 to 93 years) were stratified by age, gender, and body mass index. The level of glycemia and the year of occurrence in the initial setting of DM2 were also taken into account.

**Results.** The average age at the diagnosis of DM2 in women was higher than in men (62 and 57 years, respectively). The prevalence of DM2 in relation to gender was higher in women than in men (59 and 41%). At the age of 51–58 years, the largest number of newly detected cases of DM2 was observed.

**Conclusions.** The prevalence of DM2 among the population of Tskhinval is 4.4%. Given the data from the NATION study that only 54% of cases of DM2 are diagnosed, the number of patients with DM2 in Tskhinval may be about 2.5 thousand people (about 8.1% of the urban population).

The obtained data should form the basis of the service for medical examination of the population, prevention and treatment of DM2 in the Republic of South Ossetia.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, prevalence, Tskhinval, Republic of South Ossetia

# Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор

А.В. Сидоров, д.м.н.

Адрес для переписки: Александр Вячеславович Сидоров, alekssidorov@ya.ru

Для цитирования: Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 24–48.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48

*Обсуждаются классовые свойства ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и клинически значимые фармакологические особенности восьми препаратов, зарегистрированных в настоящее время в Российской Федерации: алоглиптина, вилдаглиптина, гемиглиптина, гозоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, эвоглиптина. Приводятся результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов в отношении гликемического эффекта ингибиторов ДПП-4 в составе моно- и комбинированной терапии. Затрагиваются вопросы применения препаратов у особых категорий пациентов, в том числе пожилых и с нарушением функции почек. Рассматриваются потенциальные лекарственные взаимодействия, а также актуальные аспекты безопасности ингибиторов ДПП-4, исходя из данных долгосрочных исследований и современных метаанализов.*

**Ключевые слова:** ингибитор дипептидилпептидазы 4, сахарный диабет 2 типа, контроль гликемии

## Введение

Согласно оценкам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), в 2019 г. в мире сахарным диабетом (СД) страдало порядка 463 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, или 9,3% населения [1]. У 1,1 млн лиц в возрасте до 20 лет имел место СД 1 типа. Большая доля (90–95%) случаев приходилась на СД 2 типа. Именно за счет этих пациентов обеспечивается основной прирост заболеваемо-

сти, масштаб которой уже сравнили с неинфекционной эпидемией [2]. По прогнозам экспертов IDF, к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых с СД, к 2045 г. – более 700 млн [1]. Однако данные официальной статистики могут быть существенно занижены. Считается, что более чем у половины больных диагноз не установлен. Так, согласно результатам национального эпидемиологического исследования NATION, истинная распростра-

ненность СД 2 типа среди взрослого населения России составляет 5,4% [3].

К наиболее значимым проблемам СД 2 типа относят высокую частоту осложнений, влияющих на общий прогноз. В частности, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа в два – четыре раза выше, чем среди лиц без диабета [4]. Сахарный диабет без других традиционных сердечно-сосудистых факторов риска ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности в 4,4 раза среди лиц одной возрастной группы [2].

У пациентов с диабетом велика вероятность наличия коморбидной патологии, то есть патологии, которая чаще наблюдается в данной популяции. В настоящее время к таковой относят аутоиммунные заболевания (для СД 1 типа), злокачественные новообразования различной локализации, когнитивные нарушения и деменцию, неалкогольную жировую болезнь печени, гепатит С, панкреатит, переломы костей, obstructive апноэ во сне и др. [1]. Наконец, у пациентов с СД 2 типа имеют место те или иные проявления метаболического синдрома: избы-

точная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение гемостаза.

Все перечисленные выше факторы наряду с преобладающим паттерном патогенеза СД 2 типа определяют необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту при выборе тактики лечения.

В настоящее время в терапии СД 2 типа используется несколько классов препаратов, действующих как секретогены, инсулиновые сенситайзеры, инкретиномиметики, ингибиторы абсорбции глюкозы в кишечнике и реабсорбции глюкозы в почках. Каждый класс препаратов имеет дополнительные точки приложения, обладает достоинствами и недостатками.

В статье речь пойдет об общих свойствах класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и клинически значимых фармакологических особенностях отдельных его представителей.

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам, активным в отношении инкретинов и стимулирующим секрецию инсулина глюкозозависимым (физиологическим) образом.

### Характеристика инкретиновой системы в норме и при сахарном диабете 2 типа

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые выделяются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Наиболее изученными являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). В настоящее время известно, что инкретины образуются в энтерохромаффинных клетках кишечника: ГПП-1 – в L-клетках дистального отдела кишечника, ГИП – в K-клетках проксимальной части тонкой кишки (двенадцатиперстной и тощей). Высвобождение ГПП-1 и ГИП в кровь происходит уже при контакте нутриентов (углеводов, триглицеридов, аминокислот и протеинов) с соответствующими

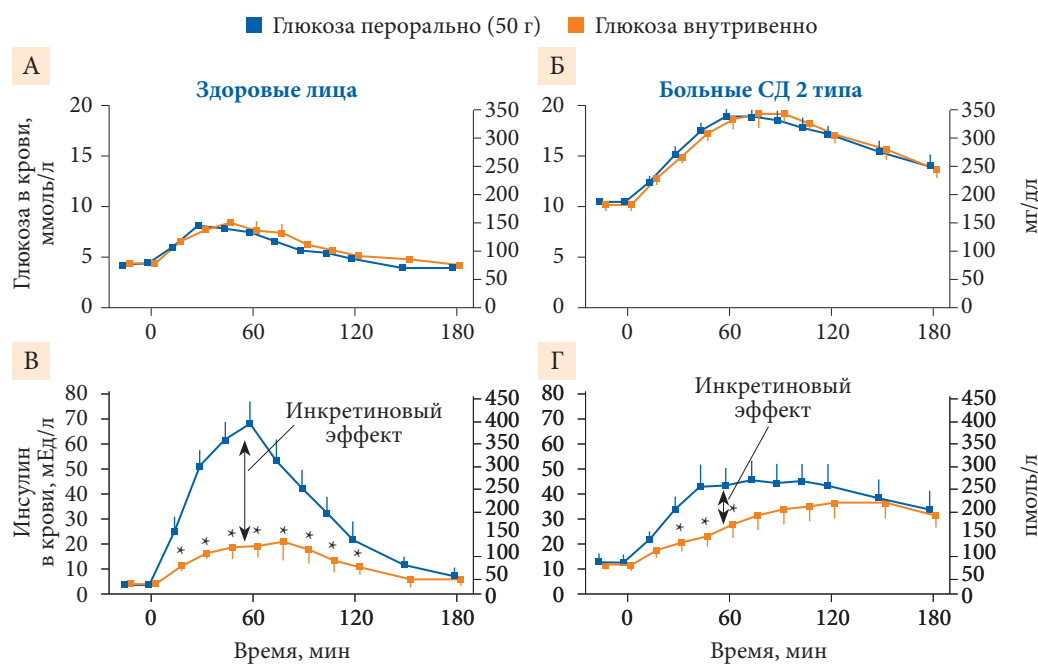
клетками, а также под влиянием нейрогуморальных стимулов [5]. Стимуляция секреции инсулина осуществляется через их рецепторы на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Кроме того, ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, а также замедляет скорость опорожнения желудка и снижает аппетит [6].

Доказано, что для физиологической стимуляции секреции инсулина инкретины имеют гораздо большее значение, чем степень гипергликемии. Внутривенное введение глюкозы в отличие от перорального повышает концентрацию инсулина лишь на одну треть, несмотря на одинаковый уровень достигаемой гликемии [7]. Эта разница в приросте инсулина при пероральном (действие гипергликемии плюс инкретинов) и внутривенном введении глюкозы (действие «чистой» гипергликемии) была названа инкретиновым эффектом (рис. 1) [5]. В зависимости от углеводной нагрузки инкретиновый эффект может обуславливать 25–70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей [8]. Важно подчеркнуть, что инкретиновый эффект является глюкозозависимым,

то есть потенцирование секреции инсулина (как и ослабление секреции глюкагона посредством ГПП-1) возможно только при высоких значениях гликемии [7]. Дело в том, что для высвобождения инсулина из секреторных гранул нужно закрытие калиевых каналов, деполяризация  $\beta$ -клеток и вход ионов кальция, что инициируется гипергликемией. Соответственно чем выше гликемия, тем более выражен эффект инкретинов. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормальных значений, инсулиотропный и антиглюкагоновый эффект исчезает. Глюкозозависимый механизм действия инкретинов позволяет избежать гипогликемии.

Однако ГПП-1 и ГИП в организме быстро расщепляются ДПП-4: период полужизни ГПП-1 составляет одну-две минуты, ГИП – две-три минуты [6].

Дипептидилпептидаза 4 – наиболее изученный фермент класса сериновых дипептидаз, включающего также ДПП-7 (ДПП II), ДПП-8, ДПП-9, белок активации фибробластов  $\alpha$  (FAP- $\alpha$ , сепсаза) и пролилкарбокисептидазу (ангиотензиназа С) [9–11]. Данные



\* Значимые различия по сравнению с пероральным введением ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Инкретиновый эффект у здоровых лиц (А, В) и больных СД 2 типа (Б, Г) после пероральной нагрузки и «изогликемического» внутривенного введения глюкозы

ферменты по-разному распределяются в организме и обладают субстратной специфичностью. Так, ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, преимущественно на эпителии экзокринных желез, тонкой и толстой кишки, проксимальных извитых канальцев почек, эндотелии сосудов, мембране гепатоцитов, фибробластов, активированных лимфоцитов, а также свободно циркулирует в крови [12, 13]. Она играет ключевую роль в инактивации ГПП-1, ГПП-2 и ГИП. Помимо инкретинов ДПП-4 метаболизирует как минимум 60 субстратов, включая ростовые факторы, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды [14]. В качестве неэнзиматической функции ДПП-4 указывается участие в стимуляции Т-лимфоцитов, регуляции воспалительного ответа в клетках врожденного иммунитета (моноцитов и дендритных клеток) [14, 15]. В последнее десятилетие накоплены данные о роли ДПП-4 и ГПП-1 во внутриклеточных механизмах передачи сигнала, инсулинорезистентности, оксидативном стрессе, метаболизме липидов, апоптозе, воспалении и атеросклерозе [16]. Фермент ДПП-4 (антиген CD26), экспрессируемый на поверхности лейкоцитов, участвует в медиации провоспалительных сигналов [17]. Активность ДПП-4 рассматривается как основной предиктор развития воспаления и атеросклероза [18].

У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект значительно снижен (см. рис. 1). Причины и патогенез данного феномена до конца не ясны. Наиболее вероятными считаются уменьшение количества функционально активных  $\beta$ -клеток и развитие резистентности к эффектам инкретинов [7]. Необходимо отметить, что количество ГПП-1 или ГИП, как правило, не изменяется.

Введение ГИП оказывает минимальное влияние на секрецию инсулина у пациентов с СД 2 типа, особенно на ее позднюю фазу – с 20-й по 120-ю минуту (предполагается резистентность к эффекту). ГПП-1 способствует секреции ин-

сулина, однако этот эффект слабее, чем у здоровых лиц, вероятно вследствие снижения количества активных  $\beta$ -клеток [5, 19]. Результаты ряда исследований позволяют сделать вывод, что нарушение инкретинового ответа, скорее всего, является следствием диабета, а не его причиной [8, 20].

### **Общая характеристика ингибиторов дипептидилпептидазы 4**

Идею ингибирования ДПП-4 как перспективного подхода к лечению СД 2 типа впервые высказали 25 лет назад С.Ф. Deacon и соавт. [21]. Разработка препаратов, препятствующих разрушению инкретинов, вызвала интерес с точки зрения глюкозозависимой секреции инсулина, что обеспечивало минимальный риск гипогликемий в отличие от традиционных секретогенов – производных сульфонилмочевины.

Первый ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин (Янувия) был одобрен для клинического применения в 2006 г. В течение последующих десяти лет на рынок были выведены еще 11 ингибиторов ДПП-4: вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин (применяются во всем мире), гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин (зарегистрированы в Российской Федерации и ряде стран Азии и Латинской Америки), анаглиптин, омариглиптин, тенелиглиптин и трелаглиптин (используется преимущественно в Японии). Таким образом, на сегодняшний день в России доступны восемь ингибиторов ДПП-4.

Интерес к разработке новых препаратов данного класса не угас – на разных стадиях клинических исследований находятся несколько молекул (дутаглиптин, кармеглиптин, мелоглиптин, ретаглиптин и др.), запатентованы десятки перспективных соединений, идентифицированы даже природные ингибиторы ДПП-4, выделенные из растений, водорослей и рыб [22–24].

Согласно национальным и зарубежным клиническим рекомендациям, ингибиторы ДПП-4

могут использоваться как в виде монотерапии (как правило, при переносимости или наличии противопоказаний для применения метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии, в том числе с инсулином [4, 25].

Общими свойствами ингибиторов ДПП-4 являются умеренный сахароснижающий эффект и переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо [26, 27].

Согласно результатам модельного метаанализа, ингибиторы ДПП-4 в режиме монотерапии за 26 недель снижали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–1,0% и по данному показателю уступали метформину, тиазолидиндионам, ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и агонистам рецепторов ГПП-1 [28]. По сравнению с производными сульфонилмочевины сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 в краткосрочных исследованиях был менее выраженным, однако в исследованиях продолжительностью более одного года он оказался сопоставимым [29, 30]. Ингибиторы ДПП-4 не проникают через гематоэнцефалический барьер и в отличие от агонистов рецепторов ГПП-1 не имеют прямого влияния на аппетит, а также не изменяют скорость опорожнения желудка [31]. Исключением является омариглиптин (не зарегистрирован в России). Это ингибитор ДПП-4 длительного действия (принимается один раз в неделю), который благодаря низкой молекулярной массе и высокой липофильности способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [32]. Более того, омариглиптин рассматривается как перспективный препарат для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона [32]. Важно подчеркнуть, что нейропротективные эффекты были обнаружены и у других препаратов данного класса – ситаглиптина [33–35], вилдаглиптина [36], саксаглиптина [37] и линаглиптина [38], продемонстрировавших антиоксидантную



активность, антиапоптотическое и нейрорегенеративное действие на модели паркинсонизма у животных. Эти данные требуют изучения. До настоящего времени ингибиторы ДПП-4 применяются исключительно для контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Что касается профиля безопасности, то терапия ингибиторами ДПП-4 ассоциируется с низким риском гипогликемий и отсутствием негативного влияния на массу тела. Кроме того, для препаратов не характерны побочные эффекты со стороны урогенитального тракта. В рамках клинических исследований наиболее часто сообщалось о гастроинтестинальных нежелательных явлениях и назофарингитах [26]. К редким относят кожные реакции гиперчувствительности и артралгии [25, 27]. Назофарингит, головная боль, тошнота и аллергия в определенной мере могут быть обусловлены ингибированием активности ДПП-4 и увеличением концентрации брадикинина и субстанции P, способствующих повышению проницаемости сосудов [39]. Необходимо напомнить, что в деградации брадикинина и субстанции P помимо ДПП-4 участвует ангиотензинпревращающий фермент, поэтому фармакологическое ингибирование обоих ферментов, особенно одновременное, теоретически может спровоцировать накопление вазоактивных кининов и увеличить риск аллергических реакций, в том числе ангионевротического отека [40].

Помимо гликемических описаны эффекты, напрямую не связанные с инсулинотропным действием ингибиторов ДПП-4. Это так называемые плейотропные эффекты. Во многом они опосредованы влиянием ГПП-1, ГИП и прочих субстратов ДПП-4, однако могут быть непосредственно связаны с нарушением внутриклеточных сигнальных путей ДПП-4 [41]. В данном случае речь идет о способности улучшать функцию  $\beta$ -клеток. В ряде экспериментальных исследований на моделях диабета у грызунов введение ингибиторов ДПП-4 в течение

двух-трех месяцев приводило к увеличению количества функционально активных  $\beta$ -клеток за счет стимуляции пролиферации и ингибирования апоптоза [42, 43]. Несмотря на то что в других исследованиях не подтвердилось значимого влияния ингибиторов ДПП-4 на увеличение общей массы  $\beta$ -клеток [44, 45], в большинстве работ отмечалось восстановление нормального соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток [46, 47] и содержания инсулина в островках поджелудочной железы [48]. В клинических исследованиях улучшение функции  $\beta$ -клеток у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 установлено на основании показателей базальной секреции инсулина – увеличение индекса гомеостатической модели оценки функции  $\beta$ -клеток (Homeostasis Model Assessment  $\beta$ -cell function – НОМА- $\beta$ ) и уменьшение соотношения «проинсулин/инсулин», а также параметров стимулированной секреции (более релевантных для оценки действия инкретиномиметиков) – повышение инсулиногенного индекса (отражает раннюю фазу секреции инсулина), увеличение площади под кривой концентрации (AUC) постпрандиального инсулина, скорректированной по глюкозе (отражает секрецию инсулина в течение всего постпрандиального периода), улучшение результатов перорального глюкозотолерантного теста и гипергликемического клэмп-теста [49]. Положительные изменения на фоне приема ингибиторов ДПП-4 поддерживались до двух лет в рамках продолженной фазы клинических исследований [49].

Недавно выполненный метаанализ, включавший 21 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, показал, что ингибиторы ДПП-4 у пациентов с СД 2 типа обладают более выраженным протективным воздействием на функцию  $\beta$ -клеток по сравнению с ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидазы, но более скромным по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1 (на основании

оценки НОМА- $\beta$  и соотношения «проинсулин/инсулин») [50]. Кроме того, в отношении сохранения функции  $\beta$ -клеток ингибиторы ДПП-4 превосходили ингибиторы НГЛТ-2, но уступали метформину (если принимать во внимание только соотношение «проинсулин/инсулин», но не величину НОМА- $\beta$ , которая значимо не различалась между данными классами препаратов).

К спектру плейотропных эффектов ингибиторов ДПП-4 относят влияние на сердечно-сосудистую систему. Последнее было предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований, а также метаанализов. В частности, метаанализ 15 исследований ( $n = 5636$ ) свидетельствовал, что у пациентов с СД 2 типа ингибиторы ДПП-4 по сравнению с плацебо (или отсутствием терапии) способствовали умеренному снижению артериального давления: систолического – в среднем на 3,04 мм рт. ст. ( $p < 0,00001$ ), диастолического – на 1,47 мм рт. ст. ( $p < 0,00001$ ) [51]. Снижение артериального давления при приеме ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа было сопоставимо с эффектом других антидиабетических средств, включая агонисты рецепторов ГПП-1, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины, метформин и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. Более выраженное антигипертензивное действие выявлено только у ингибиторов НГЛТ-2: средняя разница с эффектом ингибиторов ДПП-4 по систолическому давлению составила 4,44 мм рт. ст. ( $p < 0,00001$ ), диастолическому – 2,15 мм рт. ст. ( $p < 0,00001$ ).

В многоцентровых проспективных открытых рандомизированных клинических исследованиях ситаглиптина SPIKE ( $n = 282$ ) и алоглиптина SPEAD-A ( $n = 341$ ) с двухлетним периодом наблюдения обнаружено статистически значимое положительное воздействие ингибиторов ДПП-4 на толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий (суррогатного маркера атеросклероза сосудов) у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин и не имевших явных

проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [52, 53]. В данных исследованиях терапия ситаглиптином и алоглиптином по сравнению с традиционным лечением способствовала значимому уменьшению средней и максимальной толщины комплекса «интима – медиа» левой (ситаглиптин) или обеих (алоглиптин) общих сонных артерий. Однако в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании PROLOGUE (n = 442) 24-месячная терапия ситаглиптином не оказала дополнительного значимого эффекта на динамику толщины комплекса «интима – медиа» у пациентов с СД 2 типа по сравнению с традиционной терапией (диета, физическая нагрузка, неинкретиновая терапия) [54]. Среди возможных причин различий результатов трех исследований с аналогичным дизайном авторы называют исходные характеристики пациентов (тяжесть диабета, уровень HbA<sub>1c</sub>, изначальная толщина комплекса «интима – медиа») и более высокую частоту приема статинов участниками исследования PROLOGUE.

Антиатеросклеротические свойства ингибиторов ДПП-4 могут быть связаны с противовоспалительной активностью, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на метаболизм липидов. В частности, на фоне приема ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа отмечалось снижение концентрации маркеров системного вялотекущего воспаления (low grade inflammation), в том числе С-реактивного белка, интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 18, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , секреторной фосфолипазы А<sub>2</sub>, маркера активации макрофагов sCD163. При этом уровень противовоспалительного интерлейкина 10 в плазме крови и циркулирующих моноцитах, напротив, возрастал [55–60]. Эти изменения, по-видимому, обусловлены блокадой ДПП-4 (антигена CD26) лейкоцитов, нарушением медиации провоспалительных сигналов и подавлением экспрессии генов воспаления с последующим изменением концентрации цитокинов [55].

В ряде клинических исследований ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2 типа, что проявлялось в улучшении показателя поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [61–63]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано увеличением эндотелиальных прогениторных клеток, регулируемых стромальным фактором 1 $\alpha$ , который является одним из субстратов ДПП-4 [64, 65]. Кроме того, на фоне приема ингибиторов ДПП-4 отмечалось уменьшение количества веществ клеточной адгезии – растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 и Е-селектина [66]. Тем не менее протективный эффект ингибиторов ДПП-4 в отношении эндотелия сосудов подтвержден не во всех исследованиях [67–69]. Сообщалось также о негативном влиянии препаратов на эндотелиальную функцию [70].

Обобщенные данные клинических исследований свидетельствуют о наличии слабого положительного влияния ингибиторов ДПП-4 на липидный спектр крови у пациентов с СД 2 типа. В метаанализе 17 клинических исследований ингибиторов ДПП-4 установлено снижение общего холестерина относительно исходного уровня на 0,18 ммоль/л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,29; p = 0,002), триглицеридов – на 0,15 ммоль/л (95% ДИ 0,03–0,26; p = 0,013) [71]. В метаанализе 11 клинических исследований ситаглиптина в режиме моно- или комбинированной терапии (n = 2338) у пациентов с СД 2 типа выявлено снижение концентрации триглицеридов плазмы крови на 0,24 ммоль/л (95% ДИ 0,09–0,40; p = 0,002) и повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,05 ммоль/л (95% ДИ 0,02–0,07; p < 0,001) по сравнению с контролем (плацебо или другими сахароснижающими средствами – метформином, тиазолидиндионом, инсулином) [72]. Более подробно протективные эффекты ингибиторов ДПП-4 в отношении сердечно-сосудистой

патологии обобщены в специальных обзорах [73–75].

Обсуждаются также нефропротективные свойства ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа. Они могут быть обусловлены антиоксидантной и противовоспалительной активностью препаратов, улучшением эндотелиальной функции на фоне их приема, натрийуретическим действием [76]. В реализации данных эффектов наряду с ГПП-1 определенную роль могут играть и другие пептиды из числа субстратов ДПП-4, в том числе мозговой натрийуретический пептид, стромальный фактор 1 $\alpha$ , нейропептид Y, пептид YY, субстанция P, субъединица  $\beta$  меприна А [77, 78]. На экспериментальных моделях диабета ингибиторы ДПП-4 вызывали уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, интенсивности тубулоинтерстициального воспаления, нефросклероза, предупреждали повреждение подоцитов за счет уменьшения экскреции нефрина и апоптоза клеток, способствовали улучшению функции гломерулярного фильтра и повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [79–85].

Объединенный анализ результатов четырех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований фазы III (n = 217) продемонстрировал положительный эффект линаглиптина на фоне стандартной ренопротективной терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на гломерулярную функцию у пациентов с СД 2 типа и альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение 30–3000 мг/г) [86]. За 24 недели терапии разница в снижении альбумин-креатининового соотношения по сравнению с плацебо составляла 28% (95% ДИ -47– -2; p = 0,0357), причем уменьшение альбуминурии не зависело от снижения гликемии и систолического артериального давления. В рамках двухлетнего исследования SAVOR-TIMI 53 (n = 16 492) саксаглиптин также способствовал значимому уменьшению альбумин-креатининового соотношения и/или замедлению прогрессирования альбуминурии

у пациентов с СД 2 типа и нормо-, микро- и макроальбуминурией и различной исходной СКФ [87]. Аналогично линаглиптину уменьшение альбуминурии на фоне саксаглиптина не коррелировало с сахароснижающим действием. Положительное влияние на функцию почек у пациентов с СД 2 типа отмечалось также у ситаглиптина [87] и вилдаглиптина [88]. Тем не менее из-за отсутствия доказательств улучшения почечных исходов (снижения риска развития или прогрессирования нефропатии) влияние ингибиторов ДПП-4 на функцию почек в настоящее время расценивается как нейтральное [4, 25].

Наряду с общим механизмом действия и классовыми эффектами ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по химической структуре (рис. 2), что обуславливает особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов. Основные различия между ингибиторами ДПП-4 каса-

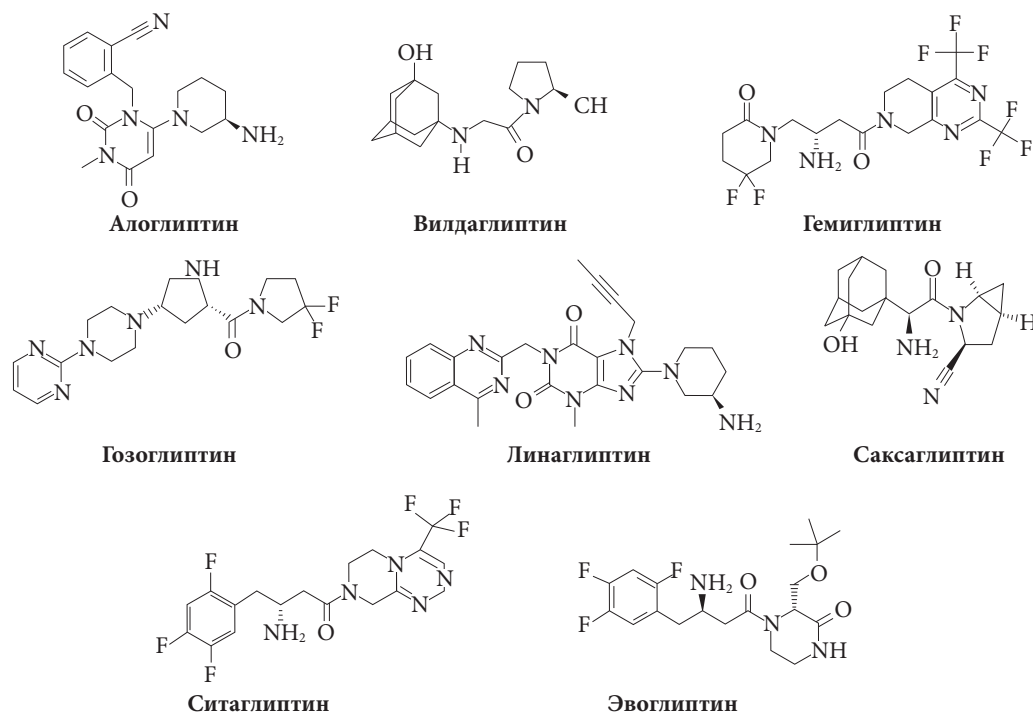


Рис. 2. Химическая структура ингибиторов ДПП-4, разрешенных для медицинского применения в РФ

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в РФ\*

Параметр	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин	Эвоглиптин
Химическая природа	Пиримидиндион	Циано-пирролидин	Метилксантин	Циано-пирролидин	$\beta$ -аминокислота (триазолопиперазин)	$\beta$ -аминокислота (пиримидино-пиперидин)	Дифтор-пирролидин	Пиперазин
Доступные дозировки, мг	12,5, 25	50, 100	5	5	25, 50**, 100	50	20, 30	5
Средняя доза, мг/сут	25	100 (50 по два раза в день)	5	5	100	50	20	5
Биодоступность per os, %	~100	~85	~30	~67	~87	~63	~99	~50
$C_{max}$	110 нг/мл (25 мг)	397 мг/мл (100 мг)	9,6 нмоль/л (5 мг)	24 нг/мл (И), 47 нг/мл (М)	950 нмоль/л (100 мг)	62,7 нг/мл (50 мг)	215–273 нг/мл (20 мг)	5,6 мкг/л (5 мг)
$T_{max}$ , ч	1–2	1,5–2	1,5–6	2	1–4	1,8	1	3,5–5,5
Связь с белками плазмы крови, %	20	9,3	70	< 10	38	29 (И), 24–48 (М)	11,5	46
$V_d$ , л	417	70,5	368–918	151	198	НД	НД	НД
$T_{1/2}$ , ч	21	2,8	120–184	2,5 (И), 3 (М)	12,5	17 (И), 24 (М)	20	33
Метаболизм	Минимальный: CYP3A4/5, CYP2D6	Гидролиз	Нет	CYP3A4/5	Минимальный: CYP3A4/5, CYP2C8	CYP3A4/5	CYP3A4/5, CYP2D6, конъюгация	CYP3A4/5, гидролиз
Активные метаболиты	1% количества, 3% активности***	Нет	Нет	50% количества, 50% активности***	Нет	10% количества, 200% активности***	Нет	Нет
Экскреция с мочой, %	63–76	85,4	5	75	75–87	63	77	46
Экскреция с калом, %	10–13	14,8	85	22	13–21	27	10,5	43
Экскреция в исходном виде, %	95	22,6	90	24	79	50	48,5	НД (< 50)

\* Дозировки и средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров.

\*\* Дозировки таблеток ситаглиптина 25 и 50 мг зарегистрированы, но до настоящего времени не поставляются в РФ.

\*\*\* По сравнению с исходным веществом.

Примечание. CYP – цитохром P450, И – исходное вещество, М – активный метаболит, НД – нет данных о величине параметра у человека.

ются активности и селективности, биодоступности, периода полувыведения, степени связывания с белками крови, метаболизма, экскреции, ограничений по применению у пациентов с нарушением функции почек и печени, потенциала лекарственных взаимодействий.

### Фармакокинетические особенности

Основные параметры, характеризующие всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ингибиторов ДПП-4, представлены в табл. 1 [13, 22, 26, 31, 89–100].

#### Всасывание

Большинство ингибиторов ДПП-4 обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, при этом она не зависит от приема пищи. Наибольшей биодоступностью характеризуются алоглиптин, гозоглиптин и ситаглиптин. Причина наименьшей биодоступности линаглиптина кроется в особенностях его всасывания в кишечнике. Являясь субстратом гликопротеина Р (Pgp), линаглиптин активно выводится из энтероцитов, что снижает его поступление в системный кровоток [101].

Как известно, Pgp представляет собой транспортер, зависящий от аденозинтрифосфата (АТФ) (насос), который находится на цитоплазматической мембране различных клеток и осуществляет выброс липофильных ксенобиотиков во внеклеточное пространство. Pgp обнаружен на мембране эпителия кишечника и проксимальных канальцев почек, клеток печени и эндотелиоцитов гистогематиче-

ских барьеров, в том числе гематоэнцефалического [102]. Главная задача Pgp заключается в ограничении поступления и ускорении выведения ксенобиотиков, включая лекарства, из организма. Описаны гендерные различия в содержании Pgp. Так, у мужчин экспрессия гена MDR1, кодирующего Pgp, в 2,4 раза выше, чем у женщин [103]. Кроме того, функция Pgp подвержена генетической вариабельности ввиду полиморфизма гена MDR1 [102]. Неодинаковое количество и/или активность Pgp могут быть причинами вариабельной фармакокинетики и эффективности препарата у разных пациентов. Активность Pgp может уменьшаться и увеличиваться под влиянием других препаратов, что требует учета потенциальных лекарственных взаимодействий. Среди препаратов разных фармакотерапевтических групп известно множество ингибиторов Pgp, например амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамо, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиронолактон, сертралин, флуоксетин [104]. К индукторам Pgp относятся, в частности, рифампицин, дексаметазон, морфин. Соответственно ингибиторы Pgp могут увеличить всасывание или замедлить экскрецию препарата – субстрата Pgp, что усилит его эффект. Индукторы Pgp способны привести к противоположному результату. Примечательно, что многие препараты являются одновременно субстратами Pgp и изоформы CYP3A4 цитохрома P450. Следует обратить внимание на предупреждение в инструкции

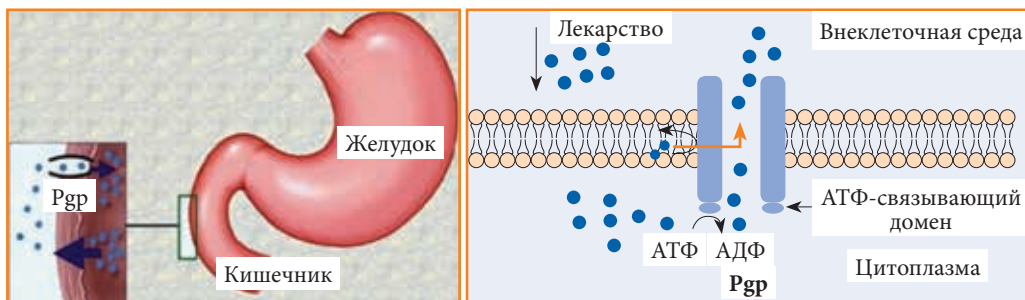
по медицинскому применению линаглиптина о том, что ритонавир как потенциальный ингибитор Pgp и CYP3A4 может вдвое увеличить площадь под кривой «концентрация – время» (AUC). Рифампицин как потенциальный индуктор Pgp и CYP3A4 способен снизить значение AUC линаглиптина в период равновесного состояния фармакокинетики [98].

Функционирование Pgp представлено на рис. 3 [105].

Максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ) и время ее достижения ( $T_{max}$ ) не имеют определяющего значения при выборе и применении ингибитора ДПП-4. Во-первых, более значимым в терапии хронического заболевания является поддержание эффекта в течение суток, а не скорость достижения максимального эффекта. Во-вторых, контроль гликемии ингибиторами ДПП-4 опосредован инкретиновым эффектом ГПП-1 и «привязан» к постпрандиальным периодам на протяжении дня, а не ко времени приема препарата. Наконец,  $T_{max}$  у большинства препаратов находится в среднем диапазоне полтора – два часа и существенно не различается, а  $C_{max}$  зависит от принимаемой дозы препарата.

#### Распределение

Ингибиторы ДПП-4 имеют низкую или среднюю степень связывания с белками плазмы крови, варьирующуюся от 9% у вилдаглиптина до 70% у линаглиптина [31, 89, 90]. Таким образом, для ингибиторов ДПП-4 практически исключается лекарственное взаимодействие, обусловленное конкуренцией за переносчика, при одновременном приеме с препаратами, которые интенсивно (более чем на 90%) связываются с белками плазмы, например многими нестероидными противовоспалительными препаратами, amitриптилином, бензодиазепинами, верапамилом, фурсемидом. Объем распределения ( $Vd$ ) от 70 до 1000 л у наиболее исследованных ингибиторов ДПП-4 свидетельствует о хорошем их проникновении в ткани [31, 89, 90].



Примечание. АДФ – аденозиндифосфат.

Рис. 3. Схема функционирования Pgp





## Метаболизм

Алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин практически не метаболизируются в организме и выводятся преимущественно в неизменном виде [26, 31]. В ходе метаболизма алоглиптина образуется около 1% малоактивного метаболита, вклад которого в общий эф-

фект препарата, по-видимому, клинически незначим [31]. Около половины гемиглиптина подвергается метаболизму в печени, в основном с участием СУР3А4 [90, 91]. В результате метаболизма образуется активный метаболит, доля которого составляет 10% общего количества вещества,

однако его активность в два раза превышает активность исходной молекулы [91]. Остальные ингибиторы ДПП-4 подвергаются более интенсивному метаболизму в печени, характер которого имеет качественные различия у разных препаратов. Так, вилдаглиптин метаболизируется с по-

**Таблица 2. Рекомендации по применению доступных в РФ ингибиторов ДПП-4 у пациентов с нарушением функции почек и печени, пожилых и одновременно принимающих другие препараты**

Препарат	Контроль функции почек	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек*			Контроль функции печени	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени**		Коррекция дозы у пациентов старше 65 лет	Лекарственные взаимодействия***
		легкой степени	средней степени	тяжелой степени		легкой/средней степени	тяжелой степени		
Алоглиптин	Требуется	Не требуется	12,5 мг/сут	Прием противопоказан	Не требуется	Не требуется	Прием противопоказан	Не требуется****	Отсутствуют
Вилдаглиптин	Требуется	Не требуется	50 мг/сут	50 мг/сут	Требуется	Прием противопоказан****	Прием противопоказан****	Не требуется****	Отсутствуют
Линаглиптин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется****	Модуляторы СУР3А4 и Pgp могут изменить эффект препарата*****
Саксаглиптин	Требуется	Не требуется	2,5 мг/сут	2,5 мг/сут	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется****	Снизить дозу до 2,5 мг/сут при приеме с сильным ингибитором СУР3А4*****
Ситаглиптин	Требуется	Не требуется	50 мг/сут	25 мг/сут	Не требуется	Не требуется	Не исследовано	Не требуется*	Отсутствуют
Гемиглиптин	Требуется	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется****, с осторожностью*****	Не рекомендован совместный прием с сильным индуктором СУР3А4*****
Гозоглиптин	Требуется	Не требуется	20 мг/сут	Прием противопоказан	Требуется	Не рекомендуется****	Прием противопоказан****	Не требуется****	Отсутствуют
Эвоглиптин	Не требуется	Не требуется	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется****, с осторожностью*****	С осторожностью при совместном приеме с сильным ингибитором СУР3А4*****

\* Градация нарушений функции почек: легкая (легкая и средняя) степень – клиренс креатинина более 50 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; средняя – клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тяжелая – клиренс креатинина менее 30 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включая терминальную стадию хронической болезни почек у пациентов, находящихся на гемодиализе или получающих процедуру гемодиализа (значения показателей приведены в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов).

\*\* Градация нарушений функции печени (тяжести цирроза по шкале Чайлда – Пью): легкая степень (класс А) – 5–6 баллов, средняя (класс В) – 7–9 баллов, тяжелая (класс С) – 10–15 баллов (значения показателей указаны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов).

\*\*\* С целью уменьшения риска развития гипогликемии рекомендуется снижение дозы производных сульфонилмочевины и инсулина при одновременном применении с ингибитором ДПП-4.

\*\*\*\* У пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется, однако рекомендуется тщательный подбор дозы в связи с потенциальной возможностью снижения функции почек.

\*\*\*\*\* Включая пациентов с активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы как минимум в три (вилдаглиптин) или два с половиной (гозоглиптин) раза выше верхней границы нормы.

\*\*\*\*\* К сильным индукторам СУР3А4 относятся рифампицин, рифабутин, дексаметазон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, к индукторам Pgp – рифампицин, дексаметазон, морфин, зверобой продырявленный, к сильным ингибиторам СУР3А4 относятся в том числе итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, к индукторам Pgp – амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамо, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиронолактон, сертралин, флуоксетин и др.

\*\*\*\*\* Рекомендовано соблюдение мер предосторожности при применении ввиду недостаточности исследований.

мощью СУР-независимого гидролиза, поэтому, несмотря на свою интенсивность, он не зависит от влияния модуляторов системы цитохрома или уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазы, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий на данном этапе [26]. Для саксаглиптина характерен интенсивный печеночный СУРЗА4-зависимый метаболизм, в ходе которого образуется активный метаболит, однако его активность в два раза меньше активности исходного вещества [26, 31]. При одновременном приеме с сильными ингибиторами СУРЗА4 (итраконазолом, кетоконазолом, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы) дозу саксаглиптина необходимо снизить до 2,5 мг/сут во избежание риска развития нежелательных эффектов [26, 99]. Эвоглиптин и гозоглиптин метаболизируются в печени при участии СУРЗА4 с образованием неактивных метаболитов [89, 94, 95, 106].

#### Экскреция

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по периоду полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Данный показатель важен для поддержания эффекта на протяжении суток. Алоглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и эвоглиптин имеют достаточный  $T_{1/2}$ , что позволяет принимать препарат один раз в день. Существенно меньший  $T_{1/2}$  у саксаглиптина и вилдаглиптина. Однако в отличие от препаратов, обладающих длительным  $T_{1/2}$ , но образующих нековалентную связь с ДПП-4, цианопирролидиновые производные вилдаглиптин и саксаглиптин связываются с ДПП-4 прочной ковалентной связью, что обеспечивает продолжительное ингибирование фермента, выходящее за ожидаемый интервал времени [107, 108]. Высвобождение этих двух препаратов происходит путем медленного гидролиза ковалентной связи. На практике это означает, что, несмотря на небольшой  $T_{1/2}$  (менее пяти часов), саксаглиптин можно принимать один раз в сутки [26, 99]. В то же время

для поддержания стационарной плазменной концентрации и стабильного эффекта вилдаглиптин необходимо принимать два раза в день [26, 97]. В рандомизированном плацебоконтролируемом открытом исследовании с перекрестным дизайном у пациентов с СД 2 типа показано, что при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут (в частности, согласно рекомендуемой схеме в составе двойной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины [97]), а также саксаглиптина в дозе 5 мг/сут (рекомендованная средняя суточная доза) в течение пяти дней степень ингибирования ДПП-4 через 24 часа после приема последней дозы была значимо ниже, чем при аналогичной схеме приема ситаглиптина в дозе 100 мг/сут [108].

Экскреция ингибиторов ДПП-4 осуществляется почками и печенью. Вклад почечного и печеночного путей элиминации для разных препаратов неодинаков. Все рассматриваемые ингибиторы ДПП-4, за исключением линаглиптина и эвоглиптина, выводятся преимущественно почками посредством фильтрации и канальцевой секреции [22, 109, 110]. Следует отметить, что в этом случае почки являются основным путем элиминации, в том числе для активных метаболитов и неизменной части препаратов [26]. Линаглиптин практически полностью экскретируется с желчью и выводится с калом, поскольку почечному пути элиминации препятствует связь с белками крови [111]. Эвоглиптин выводится почками и печенью в равном соотношении [89].

#### Применение у особых категорий пациентов

Особенности метаболизма и экскреции ингибиторов ДПП-4 определяют тактику назначения препаратов пациентам с нарушенной функцией почек и печени. Ингибиторы ДПП-4 можно назначать при нарушенной функции почек. Однако для всех препаратов, за исключением линаглиптина (преимущественно печеночный путь элиминации), гемиглиптина (63%

выводится почками) и эвоглиптина (с гепаторенальной элиминацией), требуется редукция дозы на 50% в случае средней и тяжелой степени нарушения функции почек (табл. 2) [93–100]. Более строгие ограничения касаются ингибиторов ДПП-4, для которых почечный путь элиминации является основным и большая часть препарата экскретируется в неизменном виде, – алоглиптина, гозоглиптина и ситаглиптина. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек, включая лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, применение алоглиптина и гозоглиптина противопоказано, тогда как ситаглиптин может использоваться в одной четвертой суточной дозы.

Следует подчеркнуть, что рекомендации по снижению дозы ингибиторов ДПП-4 у пациентов с нарушенной функцией почек связаны не с вопросами безопасности, а с изменением фармакокинетики – при сниженном почечном клиренсе требуется меньшая доза препарата для достижения терапевтической концентрации в крови [26]. Маловероятно, что накопление препарата в крови приведет к появлению или усилению нежелательных явлений. Во-первых, ингибиторы ДПП-4 отличаются широтой терапевтического воздействия. Во-вторых, механизм их сахароснижающего эффекта не прямой, а опосредованный ГПП-1. И, по-видимому, невозможно добиться сверхмаксимального ингибирования ДПП-4 и существенного прироста активного ГПП-1 при увеличении дозы препарата. В-третьих, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о переносимости ингибиторов ДПП-4, сопоставимой с переносимостью плацебо, у пациентов с нарушенной функцией почек, в том числе находящихся на гемодиализе [112, 113]. Согласно инструкциям по медицинскому применению ингибиторов ДПП-4, имеющих преимущественно почечный путь элиминации, при их назначении рекомендуется осуществлять оценку функции почек до на-



чала и в процессе лечения. В то же время регулярный контроль функции почек входит в число диагностических процедур при диспансерном наблюдении за пациентами с СД 2 типа [4]. Поэтому указание в инструкции об отсутствии необходимости контроля функции почек должно восприниматься критически.

Ввиду благоприятного профиля безопасности (минимального риска развития гипогликемии, отсутствия нефро-, гепато- и кардиотоксичности), низкого риска лекарственных взаимодействий, переносимости, сопоставимой с плацебо, сохранения эффекта независимо от возраста ингибиторы ДПП-4 признаны препаратами выбора для лечения СД 2 типа у пожилых [4]. При этом как таковых возрастных ограничений, требующих коррекции дозы препаратов, не существует. Тем не менее у лиц

старше 65 лет рекомендуется более аккуратный подбор дозы ингибитора ДПП-4 в связи с возрастным снижением функции почек [93–100].

Большинство ингибиторов ДПП-4, за исключением алоглиптина, вилдаглиптина и гозоглиптина, могут применяться при нарушении функции печени разной степени тяжести без дополнительных ограничений и контрольных исследований. Это касается и линаглиптина, экскретируемого преимущественно печенью. Показано, что у пациентов с тяжелым нарушением функции печени однократный или повторный прием линаглиптина не сопровождался увеличением общего количества препарата в крови (AUC) [114]. Предполагается, что нарушение метаболической функции печени не имеет значения для фармакокинетики линаглиптина, который

на 90% выводится в неизменном виде (при условии сохранности билиарного пути экскреции). Очевидно, у больных с тяжелой степенью нарушения функции печени не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина, так же как других ингибиторов ДПП-4 со значительной первичной почечной экскрецией, хотя о применении препарата у данной категории больных не сообщалось [100].

Для применения саксаглиптина, подвергающегося интенсивному печеночному метаболизму, также отсутствуют дополнительные ограничения, связанные с патологией печени, поскольку даже при тяжелой печеночной недостаточности увеличение количества препарата в плазме крови расценивалось в исследованиях как клинически незначимое [115]. В этом случае, вероятно,

Таблица 3. Фармакодинамические параметры ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в РФ\*

Параметр	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин	Эвоглиптин
Средняя доза, мг/сут	25	100 (50 по два раза в день)	5	5	100	50	20	5
IC <sub>50</sub> для ДПП-4, нмоль/л**	24	62	1	50	19	6,3	13	0,98
Максимальное ингибирование ДПП-4, %	~90	~95	~80	~80	~97	НД	НД	~91
Ингибирование ДПП-4 через 24 часа после одной дозы, %***	~75	< 40 (≈80 через 12 часов)	~70	~70	> 80	~70	> 80	> 80
Увеличение ГПП-1 в плазме, раз****	3–4	2–3	2–3	1,5–2	2–3	НД	НД	1,5–2,1
Селективность к ДПП-4/ДПП-8, раз	> 14 000	270	40 000	390	> 2660	10 560	620	6000
Селективность к ДПП-4/ДПП-9, раз	> 14 000	32	> 10 000	77	> 5550	2940	530	6000
Селективность к ДПП-4/ДПП-2, раз	> 14 000	> 100 000	> 100 000	> 50 000	> 5550	> 25 000	256	> 20 000
Селективность к ДПП-4/РАР-α, раз	> 14 000	285	89	> 4000	> 5550	> 41 000	НД	> 20 000
Селективность к ДПП-4 в целом	Высокая	Умеренная	Умеренная	Умеренная	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая

\* Средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров.

\*\* Растворимая ДПП-4 человека (*in vitro*).

\*\*\* ДПП-4 в плазме крови человека (*ex vivo*).

\*\*\*\* Усиливаемый препаратом прирост концентрации активного ГПП-1 в плазме после приема пищи.

Примечание. НД – нет данных о величине параметра у человека.

возрастает нагрузка на почечный путь элиминации саксаглиптина. До настоящего времени вилдаглиптин запрещен к применению у пациентов с любым нарушением функции печени, в том числе с уровнями трансаминаз печени, в три раза и более превышающими верхнюю границу нормы [97]. Запрет связан с отдельными сообщениями об увеличении активности печеночных ферментов на фоне приема вилдаглиптина. Вместе с тем проведенный метаанализ 38 исследований не выявил увеличения риска гепатотоксичности, в том числе возрастания активности трансаминаз, при применении вилдаглиптина в средней суточной дозе 50 мг два раза в день в течение 12–104 недель по сравнению с контролем [116]. Алоглиптин и гозоглиптин противопоказаны при тяжелом нарушении функции печени [94, 97].

#### Лекарственные взаимодействия

В целом для класса ингибиторов ДПП-4 лекарственные взаимодействия нечасты, поэтому необходимость коррекции дозы возникает редко.

Как было отмечено ранее, фармакокинетические лекарственные взаимодействия могут быть связаны с модуляцией системы цитохрома P450 и гликопротеина P. Сами ингибиторы ДПП-4 либо не влияют на активность цитохрома и Pgp, либо являются их слабыми ингибиторами [31, 93–100]. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 не оказывают клинически значимого воздействия на одновременно применяемые препараты, относящиеся к субстратам метаболических и транспортных систем организма. Однако фармакокинетика гемиглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и эвоглиптина может изменяться под влиянием сильных модуляторов СУРЗА4. В случае линаглиптина – при совместном приеме с модуляторами Pgp (см. табл. 2).

Тактика минимизации риска лекарственных взаимодействий для данных препаратов включает различные меры – от мониторинга состояния пациента до изменения

дозы или отказа от применения сильного модулятора цитохрома P450.

#### Фармакодинамические особенности

Параметры, характеризующие активность (силу действия) и селективность ингибиторов ДПП-4, представлены в табл. 3 [13, 22, 26, 31, 89–91, 106, 109, 110].

#### Активность

Ингибирующая активность препаратов *in vitro* оценивается по величине константы ингибирования ( $K_i$ ) или концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ). Применительно к ингибиторам ДПП-4 величина  $IC_{50}$  показывает, сколько препарата необходимо для уменьшения активности ферментативного процесса, управляемого ДПП-4, на 50% [31, 109]. Чем меньше  $IC_{50}$ , то есть чем меньше требуется препарата для снижения активности ДПП-4, тем он активнее.

Современные ингибиторы ДПП-4 представляют собой высокоактивные препараты с  $IC_{50}$  в диапазоне от ~1 нмоль/л у линаглиптина и эвоглиптина до 50–62 нмоль/л у саксаглиптина и вилдаглиптина [13, 22, 26, 31, 89, 90, 106, 109, 110]. Таким образом, менее активными являются саксаглиптин и вилдаглиптин.

С клинической точки зрения критерием активности является максимальная степень ингибирования ДПП-4 и еще более важный параметр – процент ингибирования ДПП-4 через 24 часа после приема препарата (на минимуме концентрации препарата в крови). Ингибирование ДПП-4 на 90% и выше достигается примерно через 15 минут после приема алоглиптина, эвоглиптина, вилдаглиптина и ситаглиптина (наибольшая величина – 97%) [22, 89, 90, 106, 117]. Через 24 часа наиболее стойкий эффект (ингибирование более 80% плазменной ДПП-4) демонстрируют ситаглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин, а также вилдаглиптин с учетом приема полной суточной дозы с интервалом 12 часов [22, 89, 90, 106, 117]. Показано,

что для поддержания концентрации ГПП-1 и ГИП, достаточной для достижения клинически значимого гликемического эффекта, необходимо ингибирование как минимум 80% активности ДПП-4 в течение суток [118].

Активность ингибиторов ДПП-4 также можно оценить по постпрандиальному приросту концентрации активного ГПП-1 в плазме крови. У здоровых добровольцев при приеме ингибиторов ДПП-4 она возрастала в полтора – четыре раза. Наиболее выраженный прирост отмечался на фоне алоглиптина [31].

#### Селективность

Избирательность действия ингибитора ДПП-4 – важный параметр, влияющий на безопасность препарата. Как было упомянуто выше, ДПП-4 принадлежит к семейству гомологичных дипептидаз, включающему также ДПП-8, 9 и 2, FAP-α. Степень аминокислотной идентичности ДПП-4 с родственными ферментами варьируется от 26 (с ДПП-8) до 52% (с FAP-α) [119]. Однако субстратная специфичность и, следовательно, функция ферментов различна и в отношении прочих дипептидаз до конца не раскрыта. Некоторые прототипы ингибиторов ДПП-4 в доклинических исследованиях продемонстрировали значительную токсичность, которая, как предполагается, могла быть связана с ингибированием ДПП-8 и/или ДПП-9. В частности, селективное ингибирование ДПП-8 и ДПП-9 ассоциировалось с повышением смертности, развитием ретикулоцитопении, увеличением селезенки и поражением желудочно-кишечного тракта у животных [109]. Избирательные ингибиторы ДПП-2 также вызвали ретикулоцитопению. Несмотря на дискуссионный характер связи патологических изменений с ингибированием гомологичных дипептидилпептидаз [120], высокая селективность препарата в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения минимизации риска побочных эффектов [15, 121].



Селективность действия ингибитора ДПП-4 оценивается по соотношению  $IC_{50}$  для гомологичных дипептидаз (ДПП-8, 9 и 2, FAP- $\alpha$ ) и  $IC_{50}$  для ДПП-4 [109]. Чем выше величина этого соотношения, тем более селективным в отношении ДПП-4 является препарат. Аналогичным образом для оценки селективности действия препаратов можно использовать величину  $K_i$ . За некую суррогатную границу селективности принята 100-кратная разница [109]. На этом основании выделяют высокоселективные ингибиторы ДПП-4 (препараты второго поколения по определению T.W. Geldern и J.M. Trevillyan), которые ингибируют ДПП-4 как минимум в 100 раз избирательнее, чем ДПП-2, 8, 9 и FAP- $\alpha$  [15, 90, 117, 122]. К высокоселективным относятся алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин [15, 90, 117]. Если селективность в отношении ДПП-4 и одной из гомологичных дипептидаз менее 100, препарат считают умеренно селективным (препарат первого поколения). Соответственно к умеренно селективным относятся вилдаглиптин, линаглиптин и саксаглиптин [90, 117]. Несмотря на существенные различия в селективности ингибиторов ДПП-4 *in vitro*, до настоящего времени не получено данных о возникновении у пациентов нежелательных эффектов, связанных с неселективным ингибированием дипептидаз [26].

#### Лекарственные взаимодействия

При применении ингибиторов ДПП-4 в составе комбинированной сахароснижающей терапии возможно развитие гипогликемических состояний. С целью уменьшения риска развития гипогликемии при одновременном применении с ингибиторами ДПП-4 производных сульфонилмочевины и инсулина рекомендуется снижение дозы последних. Как отмечалось ранее, комбинация ингибиторов ДПП-4 с ингибиторами АПФ может увеличить риск ангионевротического отека

вследствие накопления брадикинина и субстанции P [39].

Известно также о редком лекарственном взаимодействии линаглиптина с метформином или производными сульфонилмочевины, проявляющемся в виде кашля (2,4% линаглиптин против 1,1% плацебо) [123]. Кашель может быть обусловлен накоплением кининов, однако требуется дополнительное изучение данного эффекта, поскольку о нем не сообщалось при применении других ингибиторов ДПП-4. Кроме того, необходимо уточнение роли метформина и производных сульфонилмочевины в его возникновении.

#### Гликемический профиль

Метаанализ 83 рандомизированных контролируемых исследований, в котором сравнивалась эффективность алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина в режиме монотерапии и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином, не выявил значимой разницы между ингибиторами ДПП-4 в отношении динамики HbA1c, массы тела, доли пациентов, достигших HbA1c менее 7%, а также частоты гипогликемических событий [124]. Сетевой метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований также свидетельствовал об одинаковом гликемическом эффекте алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина в составе тройной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины [125].

Проведено несколько прямых сравнительных исследований ингибиторов ДПП-4 с репрезентативной выборкой и достаточной для оценки гликемического эффекта продолжительностью терапии. Эти исследования планировались с целью доказать не меньшую эффективность препаратов по сравнению с ситаглиптином, то есть заранее устанавливалось критическое значение верхней границы 95% ДИ для разницы средних концентраций HbA1c между груп-

пами. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ( $n = 425$ ) 24-недельный прием гемиглиптина в дозе 50 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут в дополнение к метформину способствовал снижению HbA1c в параллельных группах на 0,77 и 0,80% соответственно [126]. Доля достигших HbA1c менее 7% составила 54 и 49% соответственно.

В аналогичном по дизайну 18-недельном исследовании ( $n = 801$ ) применение саксаглиптина в дозе 5 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут, добавленных к метформину, привело к снижению HbA1c в среднем на 0,52 и 0,62% [127]. У 26 и 29% пациентов по окончании исследования уровень HbA1c не превышал 6,5%. При этом ситаглиптин эффективнее саксаглиптина контролировал уровень гликемии натощак. Концентрация глюкозы снизилась на 0,90 и 0,60 ммоль/л (средняя разница 0,30 ммоль/л, 95% ДИ 0,08–0,53).

В двойном слепом рандомизированном исследовании ( $n = 184$ ) подтверждена не меньшая эффективность эвоглиптина по сравнению с эффективностью ситаглиптина. У пациентов с недостаточным эффектом на фоне метформина добавление ингибиторов ДПП-4 способствовало уменьшению уровня HbA1c через 24 недели на 0,55 и 0,48% соответственно [128].

Сопоставимый гликемический эффект отмечался у вилдаглиптина и ситаглиптина в рандомизированном двойном слепом 24-недельном исследовании у пациентов с СД 2 типа и тяжелым нарушением функции почек ( $n = 148$ ) [129].

Вотечественном исследовании 12-недельная монотерапия гозоглиптином в дозе 20–30 мг/сут или вилдаглиптином в дозе 50–100 мг/сут привела к снижению HbA1c на 0,93 и 1,03% соответственно. Целевого уровня HbA1c  $\leq 7\%$  достигли 41,0 и 44,5% пациентов ( $p = 0,53$ ) [130].

Гликемический эффект конкретных ингибиторов ДПП-4, применяемых в режиме монотерапии и в дополнение к оптимальным



дозам метформина, на основании результатов двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24–26 недель или иной продолжительности в отсутствие альтернативы представлен в табл. 4 [126, 128, 131–156].

Принцип индивидуального подхода к терапии СД 2 типа предполагает назначение стартовой двойной терапии, если исходный HbA1c превышает целевой уровень на 1,0–2,5% [4]. В таблице 5 приведены результаты рандомизированных контролируемых исследований стартовой комбинированной терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином [134, 136, 142, 157–159]. Средний исходный уровень HbA1c в рамках данных

исследований был относительно более высоким, чем в исследованиях со стартовой монотерапией метформином и добавлением ингибиторов ДПП-4 в последующем. Необходимо подчеркнуть, что на величину гликемического эффекта помимо свойств препарата существенно влияют особенности пациента (анамнез СД, степень приверженности рекомендациям по модификации образа жизни, исходный уровень HbA1c и др.). В частности, метаанализ 59 рандомизированных исследований десяти групп сахароснижающих препаратов, включая инсулин, показал, что наиболее выраженный эффект достигался у пациентов с исходно более высокой гипергликемией (уровнем HbA1c), неза-

висимо от класса препарата [160]. Эта тенденция прослеживается при анализе результатов, представленных в табл. 4 и 5.

Что касается зависимости гликемического эффекта от фармакологических характеристик ингибиторов ДПП-4, то наиболее тесная связь амплитуды снижения HbA1c обнаружена со средним процентом ингибирования ДПП-4 в течение интервала дозирования [161]. Имеет также значение положительная корреляция с долей времени в течение 24 часов, когда сохранялось ингибирование более 80% ДПП-4, и процент ингибирования ДПП-4 на фоне минимальной концентрации препарата в крови (или в конце интервала дозирования) [161]. Данный факт объясня-

**Таблица 5. Гликемический эффект ингибиторов ДПП-4 в составе стартовой комбинированной терапии с метформином на основании результатов двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24 недели\***

Параметры	Алоглиптин 12,5 мг два раза в день		Вилдаглиптин 50 мг два раза в день		Линаглиптин 2,5 мг два раза в день		Саксаглиптин 5 мг/сут	Ситаглиптин 50 мг два раза в день		Гемиглиптин 50 мг/сут
	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 один раз в день**	500 два раза в день	1000 два раза в день	1000–2000 один раз в день
Исходный HbA1c, %	8,45		8,7		8,7		9,4	8,79	8,76	8,65
Изменение HbA1c, %	-1,22	-1,55	-1,6	-1,8	-1,2	-1,6	-2,5	-1,4	-1,9	-2,06
Количество достигших HbA1c < 7%, %	47,1	59,5	55,4	65,4	30,1	53,6	60,3	43	66	82,4
Автор исследования	R.E. Pratley et al. [157]		E. Bosi et al. [134]		T. Naak et al. [136]		M. Jadzinsky et al. [158]	B.J. Goldstein et al. [159]		S. Lim et al. [142]

\* Соответствующих исследований эвоглиптина и гозоглиптина не найдено.

\*\* Доза метформина титровалась с первой по пятую недели с шагом 500 мг/сут до максимальной суточной дозы 2000 мг.

**Таблица 6. Эффективность ингибиторов ДПП-4 по сравнению с производными сульфонилмочевины при интенсификации терапии метформином по результатам рандомизированных клинических исследований фазы III продолжительностью 104 недели\***

Препараты сравнения и их суточная доза	Количество пациентов, абс.	Исходный HbA1c, %	Изменение HbA1c, %	Количество достигших HbA1c < 7%, %	Исходная масса тела, кг	Изменение массы тела, кг	Количество пациентов с гипогликемией, %	Автор исследования
Алоглиптин 12,5 мг	2639	7,6	-0,68	45,6	85,3	-0,68	2,5	S. Del Prato et al. [164]
Алоглиптин 25 мг			-0,72	48,5	86,3	-0,89	1,4	
Глипизид до 20 мг			-0,59	42,8	85,6	+0,95	23,2	
Вилдаглиптин 100 мг	3118	7,3	-0,10	36,9	89,5	-0,3	2,3	D.R. Matthews et al. [168]
Глимепирид до 6 мг			-0,10	38,3	88,9	+1,2	18,2	
Линаглиптин 5 мг	1552	7,7	-0,16	30	86,1	-1,4	7	B. Gallwitz et al. [167]
Глимепирид до 4 мг			-0,36	35	86,8	+1,3	36	
Саксаглиптин 5 мг	858	7,7	-0,41	23,1	88,7	-1,5	3,5	B. Göke et al. [166]
Глипизид до 20 мг			-0,35	22,7	88,6	+1,3	38,4	
Ситаглиптин 100 мг	1172	7,3	-0,54	63	88,5	-1,6	5	T. Seck et al. [165]
Глипизид до 20 мг			-0,51	59	90,3	+0,7	34	

\* Соответствующих исследований гемиглиптина, эвоглиптина и гозоглиптина не найдено.

ет сопоставимую эффективность ранних ингибиторов ДПП-4, обладающих оптимальными фармакодинамическими параметрами (ситаглиптина, вилдаглиптина и алоглиптина), с более поздними. Вместе с тем обращает внимание несопоставимо меньший объем качественных клинических исследований новых ингибиторов ДПП-4, что требует определенной сдержанности в интерпретации доступных результатов.

В одном из ранних метаанализов, обобщившем результаты долгосрочных рандомизированных клинических исследований, показано снижение гликемической эффективности ингибиторов ДПП-4 на втором году терапии [162]. В этот период наблюдалось увеличение уровня HbA1c. Однако в более позднем метаанализе было установлено, что прием ингибиторов ДПП-4 по сравнению с использованием производных сульфонилмочевины ассоциировался со значимо меньшим увеличением уровня HbA1c с 24–28-й по 104-ю недели терапии (средняя разница -0,16% (95% ДИ -0,21– -0,11;  $p < 0,001$ )) и с 52-й по 104-ю недели (средняя разница -0,06% (95% ДИ -0,10– -0,02;  $p = 0,001$ )) [163]. Это свидетельствует о несколько более стойком характере сахароснижающего эффекта глиптинов по сравнению с производными сульфонилмочевины при длительном (более двух лет) лечении.

Результаты долгосрочных сравнительных исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 и производных сульфонилмочевины при интенсификации монотерапии метформином представлены в табл. 6 [164–168]. Анализируя данные, можно выделить ингибиторы ДПП-4 с менее выраженным гликемическим эффектом, чем у производных сульфонилмочевины (линаглиптин), и схожим, однако более стойким (алоглиптин и ситаглиптин). При этом ситаглиптин по сравнению с алоглиптином способствовал более выраженному снижению массы тела. Гипогликемические эпизоды при приеме ингибиторов ДПП-4 были редки. Их относительная ча-

стота была сопоставима с таковой на фоне применения препарата сульфонилмочевины.

Стабильный гликемический эффект ситаглиптина подтвержден в ретроспективном исследовании стартовой комбинированной терапии с метформином [169]. Согласно полученным результатам, через год ответ на лечение (в виде поддержания целевого уровня HbA1c  $\leq 7\%$  или снижения HbA1c на 0,8% и более) сохранялся у 72,2% пациентов. Через четыре года терапии у 35,4% больных уровень HbA1c не превышал  $7,0 \pm 0,9\%$ . Это позволило сделать вывод о сохранении эффекта ситаглиптина при длительном (более четырех лет) применении. Наиболее значимым независимым предиктором стойкости эффекта признан высокий исходный уровень HbA1c. При всех различиях и ограничениях, связанных с дизайном исследования, четырехлетний гликемический эффект ситаглиптина при ретроспективном анализе оказался сопоставим с двухлетней эффективностью других ингибиторов ДПП-4 в проспективных исследованиях (см. табл. 6).

Части пациентов со значительной гипергликемией в дебюте заболевания (HbA1c более чем на 2,5% превышает индивидуальное целевое значение [4]), а также пациентам с недостаточным контролем гликемии на фоне комбинированной терапии с метформином [4, 25] возможно назначение комбинации из трех сахароснижающих средств.

Сетевой метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований ( $n = 3261$ ), в котором сравнивалась эффективность 24–26-недельной терапии с добавлением одного из ингибиторов ДПП-4 (алоглиптина в дозе 25 мг/сут, вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут, линаглиптина в дозе 5 мг/сут, саксаглиптина в дозе 5 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут) к комбинации метформина с препаратом сульфонилмочевины, не выявил статистически значимых различий в снижении HbA1c [125]. В самостоятельных

исследованиях у пациентов, получавших комбинацию метформина с производным сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4 способствовали дополнительному снижению HbA1c на 0,62% (алоглиптин, линаглиптин), 0,66% (саксаглиптин), 0,76% (вилдаглиптин) и 0,89% (ситаглиптин) [125]. В последние годы особое внимание уделяется изучению комбинаций ингибиторов ДПП-4 с ингибиторами НГЛТ-2 в качестве стартовой терапии [170–172] или для интенсификации терапии метформином [173–181].

Метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований ( $n = 2082$ ) с минимальной продолжительностью 12 недель показал, что двойная комбинированная терапия ингибитором НГЛТ-2 и ингибитором ДПП-4 по сравнению с монотерапией ингибитором ДПП-4 способствовала большему снижению HbA1c (средняя взвешенная разница составила 0,6% (95% ДИ 0,5– 0,7)), глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, а также массы тела [182]. При этом не отмечалось повышения риска гипогликемических событий, как и инфекций мочевых путей, но не генитальных инфекций – характерных побочных эффектов ингибиторов НГЛТ-2.

Важные выводы относительно частоты урогенитальных инфекций на фоне двойной терапии ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 сделаны в метаанализе пяти рандомизированных контролируемых исследований [183]. Оказалось, что по сравнению с монотерапией ингибиторами НГЛТ-2 комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 сопровождалась снижением частоты генитальных инфекций. Так, относительный риск составил 0,51 (95% ДИ 0,28– 0,92). Кроме того, при анализе базы данных системы фармаконадзора США, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) установлена значимо меньшая частота сообщений о возникновении урогенитальных инфекций, связанных с возможным приемом





комбинации ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2, чем с использованием только ингибиторов НГЛТ-2. Разница составила 26%. Пропорциональный риск 0,74 (95% ДИ 0,61–0,90). Авторы сделали вывод о способности ингибиторов ДПП-4 снижать частоту урогенитальных инфекций, ассоциированных с терапией ингибиторами НГЛТ-2.

Еще один метаанализ был проведен для оценки эффективности двойной ингибиторной терапии [184]. Он включал 14 рандомизированных контролируемых исследований ( $n = 4828$ ) продолжительностью 24–52 недели. Показано, что добавление ингибитора НГЛТ-2 к ингибитору ДПП-4, в том числе в комбинации с метформином, способствовало снижению  $HbA1c$  в среднем на 0,71%, глюкозы натощак – на 25,62 мг/дл (1,4 ммоль/л), постпрандиальной гликемии – на 44 мг/дл (2,4 ммоль/л), массы тела – на 2,05 кг, систолического артериального давления – на 5,90 мм рт. ст. При этом ингибиторы НГЛТ-2 повышали концентрацию общего холестерина плазмы крови на 3,24%, в основном за счет увеличения уровня липопротеинов высокой плотности на 6,15%. Уровень липопротеинов низкой плотности повысился на 2,55%. Добавление ингибитора ДПП-4 к ингибитору НГЛТ-2 (в том числе в комбинации с метформином) ассоциировалось с меньшим гликемическим эффектом. Так, уровень  $HbA1c$  снизился на 0,31%, глюкозы натощак – на 8,94 мг/дл (0,5 ммоль/л). Однако такая терапия привела к снижению концентрации общего холестерина на 1,48%, триглицеридов – на 3,25%. Кроме того, комбинация с ингибитором ДПП-4 позволила уменьшить дозу ингибитора НГЛТ-2, поскольку способствует достижению одинаковой или даже большей эффективности последних в меньших дозах. К сожалению, в данном метаанализе не подтвердилась способность ингибиторов ДПП-4 снижать частоту генитальных инфекций, связанных с приемом ингибиторов НГЛТ-2. По сравнению

с терапией ингибиторами ДПП-4 комбинированная терапия ингибиторами НГЛТ-2 и ДПП-4 повышала риск генитальных инфекций более чем в пять раз. Относительный риск составил 5,31 (95% ДИ 1,39–20,32). Тем не менее комбинированная терапия двумя ингибиторами была связана с меньшим риском хронических генитальных инфекций по сравнению с терапией только ингибиторами НГЛТ-2. Относительный риск – 0,61 (95% ДИ 0,39–0,96).

### Отдельные аспекты безопасности

Одним из важных преимуществ ингибиторов ДПП-4 является благоприятный профиль переносимости и безопасности. В большинстве случаев побочные эффекты в рамках исследований фазы III носили легкий характер и не требовали отмены препаратов [29, 185]. Долгосрочные клинические исследования, в том числе в отношении сердечно-сосудистой безопасности, а также более чем десятилетнее использование в клинической практике и, соответственно, пострегистрационный фармаконадзор не выявили серьезных отклонений в профиле безопасности и непредвиденных рисков применения ингибиторов ДПП-4 [29, 164–168, 186–189]. Особенно важно, что благоприятный профиль безопасности ингибиторов ДПП-4 распространяется на пожилых лиц и пациентов с нарушением функции почек [26, 185].

### Гипогликемические эпизоды

Из анализа 63 систематических обзоров следует, что частота гипогликемий при приеме ингибиторов ДПП-4 сопоставима с таковой при использовании плацебо и агонистов рецепторов ГПП-1 и значительно ниже, чем при лечении производными сульфонилмочевины [190]. В метаанализе 16 исследований ( $n = 15\,176$  пациентов) частота гипогликемических событий при приеме ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины на протяжении 12, 52 и 104 недель составила 6, 3, 4 и 20, 24, 27% соответственно [191].

### Панкреатическая безопасность

Дискуссия о безопасности инкретиновой терапии в отношении поджелудочной железы [192, 193] побудила экспертов Европейского медицинского агентства и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к всесторонней оценке доклинических и клинических данных. В результате этой оценки не было выявлено причинно-следственной связи между инкретиновой терапией и поражением поджелудочной железы [194, 195].

Данные о наличии связи между приемом ингибиторов ДПП-4 и увеличением риска развития острого панкреатита противоречивы. Они не подтвердились в объединенном анализе результатов исследований фазы III и исследований безопасности. Отношение шансов составило 1,07 (95% ДИ 0,72–1,58) [196]. В метаанализе 60 исследований, 55 из которых были рандомизированными ( $n = 33\,350$ ), отношение шансов также составило 1,11 (95% ДИ 0,57–2,17) [197]. Однако выполненный в 2019 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24 недели и более ( $n = 59\,404$ ) выявил статистически значимую связь между использованием ингибиторов ДПП-4 и риском развития острого панкреатита. Отношение шансов составило 1,72 (95% ДИ 1,18–2,53), величина индекса потенциального вреда (Number Needed to Harm – NNH) – 1066 пациентов [198]. Наконец, метаанализ 2020 г., включивший 164 рандомизированных контролируемых исследования, в том числе новых ингибиторов ДПП-4 (гемиглиптина, эвоглиптина, анаглиптина, омариглиптина, тенеглиптина и трелаглиптина), продолжительностью 24 недели и более ( $n = 130\,255$ ), не выявил связи между приемом препаратов и повышением риска острого панкреатита. Отношение шансов – 1,13 (95% ДИ 0,86–1,47) [199]. Необходимо учитывать, что риск возникновения острого панкреатита у пациентов с СД

2 типа в отсутствие каких-либо внешних факторов повышен приблизительно в два раза [200]. Информация о риске острого панкреатита, его симптомах и мерах предосторожности, а также предупреждение для лиц с острым панкреатитом в анамнезе включаются в инструкции по медицинскому применению ингибиторов ДПП-4. При возникновении острого панкреатита на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 ее прекращают и далее не возобновляют.

Повышенный риск развития рака поджелудочной железы при приеме ингибиторов ДПП-4 в вышеупомянутых метаанализах 2019 и 2020 гг. не подтвердился. Отношение шансов составило 0,65 (95% ДИ 0,35–1,21) [198] и 0,86 (95% ДИ 0,60–1,24) [199].

#### Сердечно-сосудистая безопасность

Крупномасштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4 CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS не выявили негативного влияния линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина на частоту атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, а также на течение хронической сердечной недостаточности (за исключением саксаглиптина) [186–189]. Данные исследования проводились с учетом требований FDA к пред- или пострегистрационной оценке сердечно-сосудистых исходов новых препаратов для лечения СД 2 типа (рекомендации 2008 г. в настоящее время пересматриваются [201]). Эти требования касаются продолжительности исследования (минимум два года), включения пациентов высокого риска (пожилых, с прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сниженной функцией почек) и оценки композитной конечной точки (как минимум трех больших сердечно-сосудистых событий – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта) и др. Все четыре вышеуказанных ингиби-

тора ДПП-4 не увеличивали частоту наступления композитной конечной точки по сравнению с плацебо или активным контролем. Прием саксаглиптина в отличие от трех других ингибиторов ДПП-4 ассоциировался с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности при сравнении с плацебо. Абсолютная частота госпитализаций составила 3,5 и 2,8% соответственно, отношение рисков – 1,27% (95% ДИ 1,07–1,51) [186].

Вилдаглиптин, как и новые ингибиторы ДПП-4, не зарегистрированы в США (в том числе гемиглиптин, гозглиптин и эвоглиптин), не проходил подобных испытаний. Однако сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина подтверждена в двух метаанализах [202, 203]. В частности, установлено отсутствие увеличения частоты больших сердечно-сосудистых событий и риска развития или прогрессирования хронической сердечной недостаточности (включались исследования с участием пациентов группы высокого риска, имевших застойную сердечную недостаточность, нарушение функции почек средней или тяжелой степени).

#### Заключение

Ингибиторы ДПП-4 – современный класс сахароснижающих препаратов второй линии терапии СД 2 типа при недостаточной эффективности или непереносимости метформина, в особенности у пациентов, склонных к гипогликемии (пожилых, с нарушением функции почек) или набору веса и отдающих предпочтение пероральной терапии. Внедрению ингибиторов ДПП-4 в клиническую практику предшествовало изучение физиологии инкретиновых гормонов и глюкозозависимого характера их действия.

Как класс ингибиторы ДПП-4 характеризуются умеренным гликемическим эффектом и благоприятным профилем безопасности, отсутствием воздействия на массу

тела, нейтральным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы, низким риском гипогликемии, возможностью комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в том числе инсулином, низким риском лекарственных взаимодействий, устойчивостью эффекта и наличием плейотропных свойств. Они всесторонне изучены и имеют потенциал для расширения сферы применения, в частности в неврологии.

Вместе с тем ингибиторы ДПП-4 отличает значительная химическая гетерогенность, с которой связывают различия в фармакокинетике и фармакодинамике: метаболизме, элиминации, продолжительности действия, ингибирующей активности и селективности. Минимальные различия тем не менее позволяют максимально индивидуализировать подбор ингибитора ДПП-4 и его дозы пациенту с хронической болезнью почек, нарушением функции печени, принимающего препараты по поводу сопутствующих заболеваний. Кроме того, нельзя исключить разную активность и неодинаковую устойчивость гликемического эффекта ингибиторов ДПП-4 при длительной терапии.

Новые препараты ингибиторов ДПП-4, доступные в России, уступают давно зарекомендовавшим себя представителям данного класса по объему клинических исследований, прежде всего долгосрочных, включая оценку сердечно-сосудистой безопасности. Напротив, первый в классе ситаглиптин сохраняет позиции эталонного ингибитора ДПП-4, обладающего высокой ингибирующей активностью и устойчивым на протяжении длительного времени гликемическим эффектом, минимальным риском лекарственных взаимодействий и подтвержденной безопасностью, в том числе в отношении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением/недостаточностью функции почек. 📄



## Литературы

1. *International Diabetes Federation*. Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium, 2019 // <https://www.diabetesatlas.org>. Дата обращения 21.08.2020.
2. *Glovaci D., Fan W., Wong N.D.* Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Curr. Cardiol. Rep.* 2019. Vol. 21. № 4. P. 21.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.* Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
4. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2019.
5. *Nauck M.A., Meier J.J.* Incretin hormones: their role in health and disease // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. Suppl. 1. P. 5–21.
6. *Deacon C.F., Ahrén B.* Physiology of incretins in health and disease // *Rev. Diabet. Stud.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 293–306.
7. *Nauck M.A., Meier J.J.* The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4. № 6. P. 525–536.
8. *Meier J.J., Nauck M.A.* Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? // *Diabetes*. 2010. Vol. 59. № 5. P. 1117–1125.
9. *Gass J., Khosla C.* Prolyl endopeptidases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. Vol. 64. № 3. P. 345–355.
10. *Szeltner Z., Polgar L.* Structure, function and biological relevance of prolyl oligopeptidase // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 96–107.
11. *Chen S.J., Jiaang W.T.* Current advances and therapeutic potential of agents targeting dipeptidyl peptidases-IV, -II, 8/9 and fibroblast activation protein // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. Vol. 11. № 12. P. 1447–1463.
12. *Stonehouse A.H., Darsow T., Maggs D.G.* Incretin-based therapies // *J. Diabetes*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 55–67.
13. *Fisman E.Z., Tenenbaum A.* Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. ID 129.
14. *Zhong J., Rao X., Rajagopalan S.* An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 226. № 2. P. 305–314.
15. *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. Vol. 16. № 15. P. 2720.
16. *Cheng X.W., Narisawa M., Jin E. et al.* Dose rectification of an imbalance between DPP4 and GLP-1 ameliorates chronic stress-related vascular aging and atherosclerosis? // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018. Vol. 45. № 5. P. 467–470.
17. *Reinhold D., Bank U., Täger M. et al.* DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 2356–2363.
18. *Zheng T.P., Yang F., Gao Y. et al.* Increased plasma DPP4 activities predict newonset atherosclerosis in association with its proinflammatory effects in Chinese over a four year period: a prospective study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235. № 2. P. 619–624.
19. *Vilsbøll T., Knop F.K., Krarup T. et al.* The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 10. P. 4897–4903.
20. *Knop F.K., Vilsbøll T., Højberg P.V. et al.* Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. № 8. P. 1951–1959.
21. *Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al.* Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.
22. *Li N., Wang L.J., Jiang B. et al.* Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 51. P. 145–157.
23. *Meduru H., Wang Y.T., Tsai J.J., Chen Y.C.* Finding a potential dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor for type 2 diabetes treatment based on molecular docking, pharmacophore generation, and molecular dynamics simulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 6. P. 920.
24. *Turdu G., Gao H., Jiang Y., Kabas M.* Plant dipeptidyl peptidase IV inhibitors as antidiabetic agents: a brief review // *Future Med. Chem.* 2018. Vol. 10. № 10. P. 1229–1239.
25. *American Diabetes Association*. Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S98–S110.
26. *Deacon C.F., Lebovitz H.E.* Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 333–347.
27. *Feingold K.R.* Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for type 2 diabetes // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>. Дата обращения 22.08.2020.
28. *Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V.* A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 105. № 5. P. 1213–1223.
29. *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. Vol. 56. № 6. P. 605–617.

30. *Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J.* Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 566–592.
31. *Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W. et al.* Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 42. № 10. P. 999–1024.
32. *Ayoub B.M., Mowaka S., Safar M.M. et al.* Repositioning of omarigliptin as a once-weekly intranasal anti-parkinsonian agent // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 8959.
33. *DellaValle B., Brix G.S., Brock B. et al.* Oral administration of sitagliptin activates CREB and is neuroprotective in murine model of brain trauma // *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. ID 450.
34. *Badawi G.A., Abd El Fattah M.A., Zaki H.F., El Sayed M.I.* Sitagliptin and liraglutide reversed nigrostriatal degeneration of rodent brain in rotenone-induced Parkinson's disease // *Inflammopharmacology.* 2017. Vol. 25. № 3. P. 369–382.
35. *Nader M.A., Ateyya H., El-Shafey M., El-Sherbeeny N.A.* Sitagliptin enhances the neuroprotective effect of pregabalin against pentylentetrazole-induced acute epileptogenesis in mice: implication of oxidative, inflammatory, apoptotic and autophagy pathways // *Neurochem. Int.* 2018. Vol. 115. P. 11–23.
36. *Abdelsalam R.M., Safar M.M.* Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways // *J. Neurochem.* 2015. Vol. 133. № 5. P. 700–707.
37. *Nassar N.N., Al-Shorbagy M.Y., Arab H.H., Abdallah D.M.* Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach // *Neuropharmacology.* 2015. Vol. 89. P. 308–317.
38. *Lin C.L., Huang C.N.* The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug linagliptin against Aβ-induced neurotoxicity // *Neural Regen. Res.* 2016. Vol. 11. № 2. P. 236–237.
39. *Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 344. ID e1369.
40. *Scott S.I., Andersen M.F., Aagaard L. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor induced angioedema – an overlooked adverse drug reaction? // *Curr. Diabetes Rev.* 2018. Vol. 14. № 4. P. 327–333.
41. *Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E. et al.* The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutics: a “me too” or “the special one” antidiabetic class? // *J. Diabetes Res.* 2015. Vol. 2015. ID 806979.
42. *Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al.* Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 1695–1604.
43. *Pospisilik J.A., Martin J., Doty T. et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 3. P. 741–750.
44. *Augstein P., Berg S., Heinke P. et al.* Efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor isoleucine thiazolidide (P32/98) in fatty Zucker rats with incipient and manifest impaired glucose tolerance // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 10. P. 850–861.
45. *Reimer M.K., Holst J.J., Ahren B.* Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146. № 5. P. 717–727.
46. *Moritoh Y., Takeuchi K., Hazama M.* Combination treatment with alogliptin and voglibose increases active GLP-1 circulation, prevents the development of diabetes and preserves pancreatic beta-cells in prediabetic db/db mice // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 3. P. 224–233.
47. *Mu J., Petrov A., Eiermann G.J. et al.* Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 623. № 1–3. P. 148–154.
48. *Ahren B., Winzell M.S., Wierup N. et al.* DPP-4 inhibition improves glucose tolerance and increases insulin and GLP-1 responses to gastric glucose in association with normalized islet topography in mice with beta-cell-specific overexpression of human islet amyloid polypeptide // *Regul. Pept.* 2007. Vol. 143. № 1–3. P. 97–103.
49. *Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Diamant M.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 101–111.
50. *Takahashi M., Shibasaki M., Echizen H., Kushiyama A.* Comparisons between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other classes of hypoglycemic drugs using two distinct biomarkers of pancreatic beta-cell function: a meta-analysis // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 7. P. e0236603.
51. *Zhang X., Zhao Q.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. № 2. P. 167–175.
52. *Mita T., Katakami N., Shiraiwa T. et al.* Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 3. P. 455–464.
53. *Mita T., Katakami N., Yoshii H. et al.* Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-A) // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 1. P. 139–148.
54. *Oyama J.I., Murohara T., Kitakaze M. et al.* The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: the PROLOGUE randomized controlled trial // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13. № 6. P. e1002051.
55. *Makdissi A., Ghanim H., Vora M. et al.* Sitagliptin exerts an antiinflammatory action // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. 3333–3341.



56. Satoh-Asahara N., Sasaki Y., Wada H. *et al.* A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients // *Metabolism*. 2013. Vol. 62. № 3. P. 347–351.
57. Zografou I., Sampanis C., Gkaliagkousi E. *et al.* Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // *Hormones (Athens)*. 2015. Vol. 14. № 1. P. 118–125.
58. Hattori A., Takemoto M., Tokuyama H. *et al.* Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 126. P. 138–143.
59. Younis A.E.D., Goldkorn R.L.J., Naftali-Shani N.F.E.Z. *et al.* The addition of vildagliptin to metformin prevents the elevation of interleukin 1 $\beta$  in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a prospective, randomized, open-label study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 69.
60. Nakamura Y., Tsuji M., Hasegawa H. *et al.* Anti-inflammatory effects of linagliptin in hemodialysis patients with diabetes // *Hemodial. Int.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 433–442.
61. Baltzis D., Dushay J.R., Loader J. *et al.* Effect of linagliptin on vascular function: a randomized, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 11. P. 4205–4213.
62. Jax T., Stirban A., Terjung A. *et al.* A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on macro- and microvascular endothelial function in type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 13.
63. Nakamura K., Oe H., Kihara H. *et al.* DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 110.
64. Fadini C.P., Bonora B.M., Cappellari R. *et al.* Acute effects of linagliptin on progenitor cells, monocyte phenotypes, and soluble mediators in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 2. P. 748–756.
65. Li F., Chen J., Leng F. *et al.* Effect of saxagliptin on circulating endothelial progenitor cells and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125. № 6. P. 400–407.
66. Tremblay A.J., Lamarche B., Deacon C.F. *et al.* Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes // *Metabolism*. 2014. Vol. 63. № 9. P. 1141–1148.
67. Maruhashi T., Higashi Y., Kihara Y. *et al.* Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: a sub-analysis of the PROLOGUE study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. № 1. P. 134.
68. Widlansky M.E., Puppala V.K., Suboc T.M. *et al.* Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy // *Vasc. Med.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 189–196.
69. Nomoto H., Miyoshi H., Furumoto T. *et al.* A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1) // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0164255.
70. Ayaori M., Iwakami N., Uto-Kondo H. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2. № 1. P. e003277.
71. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M. *et al.* DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis // *Adv. Ther.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 14–25.
72. Fan M., Li Y., Zhang S. Effects of sitagliptin on lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. № 2. P. e2386.
73. Xie W., Song X., Liu Z. Impact of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on cardiovascular diseases // *Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol. 109. P. 17–26.
74. Wiciński M., Górski K., Wódkiewicz E. *et al.* Vasculoprotective effects of vildagliptin. Focus on atherogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 7. P. 2275.
75. Zhou Y., Guo Z., Yan W., Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin – an anti-diabetes medicine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018. Vol. 45. № 7. P. 628–635.
76. Fioretto P., Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease // *Diabetes Mellitus*. 2018. Vol. 21. № 5. P. 395–398.
77. Schernthaner G., Mogensen C.E., Schernthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014. Vol. 11. № 5. P. 306–323.
78. Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. Vol. 10. № 2. P. 88–103.
79. Nistala R., Habibi J., Aroor A. *et al.* DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat // *Obesity (Silver Spring)*. 2014. Vol. 22. № 10. P. 2172–2179.
80. Tanaka Y., Kume S., Chin-Kanasaki M. *et al.* Renoprotective effect of DPP-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. Vol. 470. № 3. P. 539–545.
81. Gangadharan Komala M., Gross S., Zaky A. *et al.* Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes // *Nephrology (Carlton)*. 2016. Vol. 21. № 5. P. 423–431.
82. Ali S.M., Khalifa H., Mostafa D.K., El Sharkawy A. Suppression of connective tissue growth factor mediates the renoprotective effect of Sitagliptin rather than Pioglitazone in type 2 diabetes mellitus // *Life Sci.* 2016. Vol. 153. P. 180–187.
83. Liu W.J., Xie S.H., Liu Y.N. *et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340. № 2. P. 248–255.

84. *Vavrinec P., Henning R.H., Landheer S.W. et al.* Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in Zucker diabetic fatty rat // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12. № 6. P. 836–844.
85. *Cheong Y.H., Park H., Jung I.H. et al.* A dipeptidyl peptidase inhibitor, evogliptin, directly prevents nephrin loss and podocyte damage via post-transcriptional regulation // <https://www.oatext.com/a-dipeptidyl-peptidase-inhibitor-evogliptin-directly-prevents-nephrin-loss-and-podocyte-damage-via-post-transcriptional-regulation.php>.
86. *Groop P.H., Cooper M.E., Perkovic V. et al.* Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 11. P. 3460–3468.
87. *Mosenzon O., Leibowitz G., Bhatt D.L. et al.* Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 69–76.
88. *Tani S., Nagao K., Hirayama A.* Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2013. Vol. 13. № 6. P. 443–450.
89. *McCormack P.L.* Evogliptin: first global approval // *Drugs.* 2015. Vol. 75. № 17. P. 2045–2049.
90. *Kim S.H., Yoo J.H., Lee W.J., Park C.Y.* Gemigliptin: an update of its clinical use in the management of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. J.* 2016. Vol. 40. № 5. P. 339–353.
91. *Kim Y., Kim U., Kim I.S. et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in rats // *Xenobiotica.* 2014. Vol. 44. № 7. P. 627–634.
92. *Sharma R., Sun H., Piotrowski D.W. et al.* Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of ((3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, a dipeptidyl peptidase inhibitor, in rat, dog and human // *Drug Metab. Dispos.* 2012. Vol. 40. № 11. P. 2143–2161.
93. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земигло. ЛП-005247-111218 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
94. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс. ЛП-003598-191118 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
95. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин. ЛП-005584-130619 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
96. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Випидия. ЛП-002644 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
97. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галвус. ЛП-008119/08 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
98. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. ЛП-001430 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
99. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза. ЛП-008697/10 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
100. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Янувия. ЛП-003200/07 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
101. *Graefe-Mody U., Retlich S., Friedrich C.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin // *Clin. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 51. № 7. P. 411–427.
102. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 75. P. 13–33.
103. *Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D.* Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 275. № 2. P. 1011–1018.
104. *Ташенова А.И.* Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств // *Биомедицина.* 2010. № 4. С. 24–32.
105. *Amin M.L.* P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery // *Drug Target Insights.* 2013. Vol. 7. P. 27–34.
106. *Ammirati M.J., Andrews K.M., Boyer D.D. et al.* (3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone: a potent, selective, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. № 7. P. 1991–1995.
107. *Nabeno M., Akahoshi F., Kishida H. et al.* A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. Vol. 434. № 2. P. 191–196.
108. *Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // *Diabetes Ther.* 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.
109. *Kushwaha R.N., Haq W., Katti S.B.* Sixteen-years of clinically relevant dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for treatment of type 2 diabetes: a perspective // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. № 35. P. 4013–4045.
110. *Ceriello A., Sportiello L., Rafaniello C., Rossi F.* DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications // *Expert Opin. Drug Saf.* 2014. Vol. 13. Suppl. 1. P. S57–S68.
111. *Doupis J.* Linagliptin: from bench to bedside // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 431–446.
112. *Davis T.M.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 10. P. 891–899.



113. Ramirez G., Morrison A.D., Bittle P.A. Clinical practice considerations and review of the literature for the use of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 1025–1034.
114. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 74. № 1. P. 75–85.
115. Boulton D.W., Li L., Frevert E.U. et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 50. № 4. P. 253–265.
116. Ligueros-Saylan M., Foley J.E., Schweizer A. et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 495–509.
117. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.
118. Baetta R., Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences // *Drugs.* 2011. Vol. 71. № 11. P. 1441–1467.
119. Gorrell M.D. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2005. Vol. 108. № 4. P. 277–292.
120. Burkey B.F., Hoffmann P.K., Hassiepen U. et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 11. P. 1057–1061.
121. Lankas G.R., Leiting B., Roy R.S. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9 // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 10. P. 2988–2994.
122. Geldern T.W., Trevillyan J.M. "The next big thing" in diabetes: clinical progress on DPP-IV inhibitors // *Drug Dev. Res.* 2006. Vol. 67. № 8. P. 627–642.
123. Aletti R., Cheng-Lai A. Linagliptin: the newest dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus // *Cardiol. Rev.* 2012. Vol. 20. № 1. P. 45–51.
124. Craddy P., Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison // *Diabetes Ther.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–41.
125. Kay S., Strickson A., Puelles J. et al. Comparative effectiveness of adding alogliptin to metformin plus sulfonylurea with other DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Ther.* 2017. Vol. 8. № 2. P. 251–273.
126. Rhee E.J., Lee W.Y., Min K.W. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 6. P. 523–530.
127. Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 540–549.
128. Ajmani A.K., Agrawal A., Prasad B.L.N. et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as an add-on therapy in Indian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week randomized, double-blind, non-inferiority, EVOLUTION INDIA study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 157. ID 107860.
129. Kothny W., Lukashevich V., Foley J.E. et al. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial // *Diabetologia.* 2015. Vol. 58. № 9. P. 2020–2026.
130. Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Галстян К.О. Новый ингибитор дипептидилпептидазы-4 госоглиптин: первый опыт изучения эффективности и безопасности при сахарном диабете 2 типа в России // *Сахарный диабет.* 2014. № 4. С. 81–86.
131. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.
132. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J. et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2428.
133. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 76. № 1. P. 132–138.
134. Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 5. P. 506–515.
135. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.
136. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 6. P. 565–574.
137. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2401–2411.
138. Pan C.Y., Yang W., Tou C. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. № 3. P. 268–275.

139. *Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al.* Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 1049–1058.
140. *Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 12. P. 2632–2637.
141. *Yang S.J., Min K.W., Gupta S.K. et al.* A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 5. P. 410–416.
142. *Lim S., Han K.A., Yu J. et al.* Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial (INICOM study) // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 87–97.
143. *Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др.* Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гогоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 1. С. 89–96.
144. *Park J., Park S.W., Yoon K.H. et al.* Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycated haemoglobin levels after diet and exercise // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 12. P. 1681–1687.
145. *Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al.* Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.
146. *Seino Y., Miyata Y., Hiroi S. et al.* Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 10. P. 927–936.
147. *Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E.* Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 1. P. 82–90.
148. *Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
149. *Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
150. *Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al.* Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27. № 12. P. 1409–1419.
151. *DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J. et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 9. P. 1649–1655.
152. *Yang W., Pan C.Y., Tou C. et al.* Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 2. P. 217–224.
153. *Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 12. P. 2638–2643.
154. *Bergenstal R.M., Wysham C., Macconell L. et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9739. P. 431–439.
155. *Rosenstock J., Lewin A.J., Norwood P. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 4. P. 464–469.
156. *Hong S.M., Park C.Y., Hwang D.M. et al.* Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, controlled trial with open label extension // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 5. P. 654–663.
157. *Pratley R.E., Fleck P., Wilson C.* Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 7. P. 613–621.
158. *Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E. et al.* Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 6. P. 611–622.
159. *Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K. et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 8. P. 1979–1987.
160. *DeFronzo R.A., Stonehouse A.H., Han J., Wintle M.E.* Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27. № 3. P. 309–317.





161. *Gibbs J.P., Fredrickson J., Barbee T. et al.* Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results // *J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 52. № 10. P. 1494–1505.
162. *Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al.* Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e005442.
163. *Chen K., Kang D., Yu M. et al.* Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 1029–1033.
164. *Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P.* Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.
165. *Seck T., Nauck M., Sheng D. et al.* Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.
166. *Göke B., Gallwitz B., Eriksson J.G. et al.* Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 4. P. 307–316.
167. *Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al.* 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9840. P. 475–483.
168. *Matthews D.R., DeJager S., Ahren B. et al.* Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 9. P. 780–789.
169. *Ku E.J., Jung K.Y., Kim Y.J. et al.* Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 6. P. e0129477.
170. *Araki E., Tanizawa Y., Tanaka Y. et al.* Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 7. P. 665–674.
171. *Lewin A., DeFronzo R.A., Patel S. et al.* Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 394–402.
172. *Kadowaki T., Inagaki N., Kondo K. et al.* Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 6. P. 874–882.
173. *DeFronzo R.A., Lewin A., Patel S. et al.* Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 384–393.
174. *Rosenstock J., Hansen L., Zee P. et al.* Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 376–383.
175. *Rosenstock J., Perl S., Johnsson E. et al.* Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21. № 9. P. 2152–2162.
176. *Softeland E., Meier J.J., Vangen B. et al.* Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 2. P. 201–209.
177. *Jabbour S.A., Hardy E., Sugg J. et al.* Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 3. P. 740–750.
178. *Matthaei S., Catrinou D., Celiński A. et al.* Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 11. P. 2018–2024.
179. *Mathieu C., Ranetti A.E., Li D. et al.* Randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 11. P. 2009–2017.
180. *Rodbard H.W., Seufert J., Aggarwal N. et al.* Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 8. P. 812–819.
181. *Tinahones F.J., Gallwitz B., Nordaby M. et al.* Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 2. P. 266–274.
182. *Min S.H., Yoon J.H., Moon S.J. et al.* Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 4466.
183. *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. Vol. 20. № 3. P. 740–744.
184. *Li D., Shi W., Wang T., Tang H.* SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 8. P. 1972–1976.

185. Scheen A.J. The safety of gliptins: updated data in 2018 // *Expert Opin. Drug Saf.* 2018. Vol. 17. № 4. P. 387–405.
186. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
187. 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. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.
188. 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. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
189. 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. Vol. 321. № 1. P. 69–79.
190. Ling J., Ge L., Zhang D. et al. DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a methodology overview of systematic reviews // *Acta Diabetol.* 2019. Vol. 56. № 1. P. 7–27.
191. Mishriky B.M., Cummings D.M., Tanenberg R.J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 109. № 2. P. 378–388.
192. Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 1. P. 150–156.
193. Butler A., Campbell-Thompson M., Dawson D. et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 7. P. 2595–2604.
194. European Medicines Agency. Press Release 26 July 2013 // [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf). Дата обращения 22.08.2020.
195. FDA Drug Safety Communication. FDA Investigating Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-cancerous Findings of the Pancreas From Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes. 2013 // <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>. Дата обращения 22.08.2020.
196. Meier J.J., Nauck M.A. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57. № 7. P. 1320–1324.
197. Li L., Shen J., Bala M.M. et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348. ID g2366.
198. Pinto L.C., Rados D.V., Barkan S.S. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 782.
199. Dicembrini I., Monterege C., Nreu B. et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 159. ID 107981.
200. Urushihara H., Taketsuna M., Liu Y. et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. P. e53224.
201. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control. Guidance for Industry // <https://www.fda.gov/media/135936/download>. Дата обращения 22.08.2020.
202. McInnes G., Evans M., Del Prato S. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 11. P. 1085–1092.
203. Bekiari E., Rizava C., Athanasiado E. et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes // *Endocrine.* 2016. Vol. 52. № 3. P. 458–480.

## Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review

A.V. Sidorov, MD, PhD

Yaroslavl State Medical University

Contact person: Alexander V. Sidorov, [alekssidorov@ya.ru](mailto:alekssidorov@ya.ru)

*The review discusses the class properties of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, including pleiotropic effects, as well as clinically meaningful pharmacological peculiarities of eight drugs approved to date in the Russian Federation: alogliptin, vildagliptin, hemigliptin, gozogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, evogliptin. Based on randomized controlled trials and meta-analyses, the glycemic effect of DPP-4 inhibitors in monotherapy and combination therapy is analyzed. The article deals with the use of the drugs in special populations, including elderly and patients with renal function impairment. Potential drug interactions and topical safety aspects are considered utilizing the data obtained from long-term studies and recent meta-analyses.*

**Key words:** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, diabetes mellitus, glycemic control



Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

## ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2020



**Владивосток**  
14-15 сентября



**Волгоград**  
15-16 октября



**Астрахань**  
19 октября



**Краснодар**  
22-23 октября



**Ижевск**  
29-30 октября



**Тула**  
13 ноября



**Киров**  
9 ноября



**Самара**  
19-20 ноября



**Белгород**  
27 ноября

Формат школ 2-го полугодия 2020 года будет зависеть от эпидемической ситуации в стране и конкретном регионе. Безусловно, мы надеемся на личную встречу, но если она окажется невозможной, мы увидимся с вами в онлайн-формате.

На школах РОАГ рассматриваются вопросы онкогинекологии, лечения бесплодия и гинекологических заболеваний, планирования и ведения беременности, в том числе при экстрагенитальной патологии, пренатальной диагностики и профилактики осложнений беременности, проблемы в неонатологии и педиатрии. В программу школ также включены психологические тренинги, на которых врачи учатся выстраивать бесконфликтную коммуникацию с пациентами и оказывать им помощь при перинатальной потере.

Отдельно стоит отметить блок, посвященный работе с клиническими рекомендациями. Он является отличительной особенностью школ РОАГ, так как эта тема не рассматривалась ранее подробно на других образовательных мероприятиях для медицинских специалистов. На школах же врачи получают квинтэссенцию полезной практической информации по работе с клиническими рекомендациями и могут задать уточняющие вопросы.

**Наши навыки, знания и технологии позволяют сделать образование врачей, занятых в сфере охраны репродуктивного здоровья, инновационным, интересным и разносторонним.**

**Ждем вас на школах РОАГ!**

Участие бесплатное,  
необходима регистрация.

**Организационные вопросы:**

Евгения Тен  
Тел.: +7 (929) 675-29-94  
E-mail: e.ten@ctogroup.ru

[WWW.ROAG-SCHOOL.RU](http://WWW.ROAG-SCHOOL.RU)



# Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: потенцирование сахароснижающих эффектов или патогенетический подход?

В.В. Фадеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Валентин Викторович Фадеев, walfad@mail.ru

Для цитирования: Фадеев В.В. Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: потенцирование сахароснижающих эффектов или патогенетический подход? // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 50–54.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-50-54

*Статья посвящена проблеме лечения сахарного диабета 2 типа в современных условиях. Комплексное воздействие рассматривается в контексте сложных и неоднозначных представлений о патогенезе и сущности заболевания, согласно которым гипергликемия является лишь одним из многочисленных проявлений метаболических расстройств, развивающихся у таких пациентов. Изложен собственный взгляд на патогенетический подход к терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа – назначение сразу нескольких препаратов с разными сахароснижающими механизмами. Обосновывается предпочтение фиксированных комбинаций с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистый риск.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2, метформин, сердечно-сосудистый риск

## Концепция комбинированной терапии в клинической медицине

Назначение сразу нескольких препаратов по поводу одного заболевания противоречит принципу разумной достаточности клинического вмешательства. Действительно, если целевой уровень необходимого параметра на определенном этапе болезни, продолжительность которого непредсказуема, эффективно контролируется одним средством, зачем использовать несколько? Однако нередко современные рекомендации предлагают начинать лечение с двух препаратов. В качестве примера можно привести терапию артериальной гипертензии [1]. Причин для этого много, три из них:

- 1) два препарата в меньших дозах обеспечивают гипотензивный эффект, сопоставимый с эффектом одного препарата в большой дозе, но с более низкой вероятностью развития побочных реакций;
- 2) варьирование доз с увеличением до максимальной позволяет получить

более стойкий гипотензивный эффект;

- 3) два препарата способствуют более длительной стабилизации артериального давления.

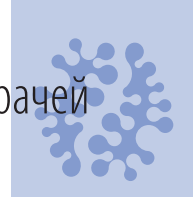
Важно отметить, что эти три причины касаются лишь целевого параметра – уровня артериального давления. Однако комбинированная терапия имеет явные и быстро ощутимые преимущества не только в отношении суррогатных целей, но и в отношении отдаленных прогнозов. Известно, что повышение артериального давления – проявление системного процесса со множеством компонентов: почечным, эндокринным, неврогенным и др. Закономерно встает вопрос: если патогенез артериальной гипертензии мультифакториальный, почему в процессе лечения оказывается воздействие только на один фактор? Такая терапия позволит контролировать артериальное давление какое-то время, но не будет являться патогенетической и тем

более этиотропной, направленной на причину развития заболевания. Таким образом, монотерапия преимущественно является симптоматической, и если есть возможность влиять сразу на несколько компонентов заболевания, то необходимо ею воспользоваться.

## Целевые параметры контроля при сахарном диабете 2 типа

Уровни глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) признаны основными параметрами текущего контроля при проведении сахароснижающей терапии. Это положение, судя по всему, останется неизменным. Однако важно понимать, что гипергликемия лишь проявление системного метаболического расстройства, традиционно называемого сахарным диабетом, что нашло подтверждение в многочисленных клинических исследованиях и позволило поставить под сомнение глюкозоцентрическую теорию, доминировавшую в диабетологии на протяжении XX в.

Установлено, что достижение нормогликемии не снижает риск сердечно-сосудистой смерти, не предотвращает прогрессирование атеросклероза и его осложнений. В связи с этим полагают, что атеросклероз правильнее относить не к осложнениям сахарного диабета 2 типа, а к ассоциированным с ним заболеваниям. При сахарном диабете 2 типа его течение отличается большей агрессивностью и плохим прогнозом. В вопросе влияния сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск не может быть «черного и белого», крайностей – от отсутствия до жесткого эугликемического контроля. Зави-



симые от гликемии микрососудистые осложнения, а именно диабетическая нефропатия, безусловно, потенцируют развитие артериальной гипертензии и, следовательно, атеросклероза.

Исследования последнего десятилетия показали, что относительно новые сахароснижающие препараты, в частности ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, способствуют снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [2, 3]. Важно подчеркнуть, что этот результат не зависел от сахароснижающего действия препаратов [4]. Так, эмпаглифлозин в дозах 10 и 25 мг одинаково влиял на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако большая доза закономерно обуславливала более выраженный сахароснижающий эффект. Другой представитель данного класса дапаглифлозин в дозе 10 мг (исследование DECLARE TIMI-58) продемонстрировал влияние на сердечно-сосудистые исходы не только у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у больных с факторами риска их развития [5].

Квинтэссенцией отказа от глюкозоцентрической концепции в XXI в. стали результаты исследования DAPA-HF. В начале 2000-х гг. в ходе исследований были получены данные о том, что жесткий контроль гликемии при помощи секретагогов и инсулина не только не улучшает, но даже ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. В дальнейшем в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER было показано, что на фоне приема эмпаглифлозина и лираглутида сердечно-сосудистый риск снижается независимо от сахароснижающего эффекта препаратов. Наконец, исследование DAPA-HF доказало, что дапаглифлозин может снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов без сахарного диабета 2 типа.

Еще один важный момент. Во второй половине XX в. достижение эугликемии само по себе могло представлять значительную чисто техническую проблему. В настоящее время при наличии современных средств самоконтроля и столь широкого спектра сахароснижающих препаратов, включая инсулин, ситуации, когда не удается достичь

компенсации сахарного диабета 2 типа по гликемическому компоненту, скорее исключение. Факт декомпенсации прежде всего свидетельствует о проблеме на уровне оказания медицинской помощи и приверженности рекомендациям врача, которые зачастую требуют непреодолимого для большей части пациентов изменения образа жизни.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что сахароснижающая терапия в чистом виде, то есть направленная только на контроль гликемии, должна рассматриваться преимущественно как симптоматическая, по аналогии с уходящей в прошлое гипотензивной монотерапией.

При разработке тактики лечения, выборе препаратов необходимо опираться на современное представление о многофакторности сахарного диабета 2 типа.

### **Полифармакотерапия – неотъемлемый компонент дизайна современных исследований**

Дизайн современных исследований сахароснижающих препаратов, как правило, подразумевает добавление изучаемой молекулы (и плацебо в контрольную группу) к уже имеющейся комплексной терапии (метформину, инсулину, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и статинам, аспирину и плаоглитазону), так как невозможно оставить пациентов на длительное время без базовой терапии, которая уже доказала свои преимущества в отдаленной перспективе. Поскольку полифармакотерапию получают все пациенты (как основной, так и контрольной группы), делается вывод о свойствах исследуемого препарата. Однако изучаемый препарат назначался не в виде монотерапии. Последнюю не получал никто. Поэтому вывод очевиден: современные исследования не позволяют оценить отдаленные результаты монотерапии. Если в исследовании большинство пациентов в виде базовой терапии получали метформин, клинический (не научный) результат правильнее отнести к комбинации изучаемого препарата с метформином.

### **Старт терапии сахарного диабета 2 типа с двух препаратов**

Старт терапии, но не старт диабета  
Значения гликемии, которые позволяют диагностировать сахарный диабет

(7 ммоль/л в плазме крови натощак), не являются переломными (cut-of point) для сердечно-сосудистого риска. Сердечно-сосудистый прогноз при прочих равных условиях может различаться у пациентов с уровнем глюкозы натощак 6,8 и 7,2 ммоль/л. Атеросклеротический процесс – иметь место еще на стадии предиабета, а скорость перехода последнего в манифестный диабет индивидуально непредсказуема.

Впервые выявленный диабет – понятие скорее юридическое. Оно отражает момент верификации диагноза, но не длительность самого заболевания. В этой связи представляется патогенетически обоснованным назначение многокомпонентной схемы уже в начале лечения.

Как было отмечено ранее, при впервые выявленном сахарном диабете уже можно столкнуться с проблемой полипрагмазии и необходимостью назначения нескольких препаратов. Так, в западных странах на момент постановки диагноза не менее 15% уже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Большинство из них оказываются в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Нередко заболевание диагностируется при госпитализации больного по поводу сердечно-сосудистой катастрофы. Это также обуславливает актуальность и целесообразность назначения комбинированной терапии уже на старте лечения.

### **Концепция «эффект плюс»**

Одним из аргументов в пользу назначения комбинированной терапии является использование меньших доз препаратов. Их эффект суммируется, а риск развития побочных реакций снижается. Так, в случае назначения монотерапии метформином возможно развитие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако они носят дозозависимый характер. Поскольку полная отмена метформина в большинстве случаев стратегически невыгодна, его доза может быть снижена до переносимой. При этом второй компонент сахароснижающей терапии обеспечит в сумме желаемый терапевтический эффект.

Согласно последним клиническим рекомендациям, комбинация метформина и дапаглифлозина признана



оптимальной у существенной части пациентов с сахарным диабетом 2 типа [7]. J. Rosenstock и соавт. установили, что комбинация дапаглифлозина и метформина более эффективна в снижении уровня HbA1c, чем комбинация метформина и саксаглиптина. Добавление дапаглифлозина способствует уменьшению исходного значения HbA1c на 0,5% и более у большинства пациентов [8]. Следует напомнить, что относительное снижение уровня HbA1 от исходного будет тем больше, чем выше его исходный показатель. Использовать такие усредненные данные в отношении отдельных пациентов достаточно сложно, поскольку этот эффект может быть как большим, так и меньшим.

### Концепция «патогенез плюс»

В настоящее время известны 12 патогенетических звеньев сахарного диабета 2 типа. Можно выделить еще пять-шесть компонентов или, наоборот, сократить их как весьма условные. Центральное место среди них отводится нарушению функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Важно подчеркнуть, что в биологических системах все события развиваются комплексно и одновременно, поэтому выдвигать научные гипотезы о причинно-следственных связях в биологии и медицине почти невозможно, как и решить вопрос о соотношении в патогенезе сахарного диабета 2 типа инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток.

В такой ситуации действовать последовательно, назначая один препарат за другим, означает фрагментарно использовать знания о патогенезе заболевания и лишить пациента комплексного подхода. Назначение сразу двух препаратов, в идеале в одной таблетке, даже если пренебречь взаимным потенцированием сахароснижающих эффектов, в значительно большей степени приближает терапию к патогенетически детерминированной.

В настоящее время создание таких комбинаций не вызывает технических сложностей. Большинство представленных на фармацевтическом рынке комбинированных препаратов содержат в своем составе метформин. Назначение такого препарата сразу при выявлении заболевания можно считать оптимальным началом лечения.

### Концепция «кардиориск плюс»

Революция в диабетологии, которая началась в начале 2000-х гг. с публикации исследований, подвергших сомнению глюкозоцентрическую теорию, завершилась публикацией результатов исследования DAPA-HF. Было доказано, что сахароснижающий препарат может снижать сердечно-сосудистую смертность независимо от того, есть у пациента сахарный диабет 2 типа или нет. Дапаглифлозин, продемонстрировавший снижение смертности и инвалидизации по поводу сердечно-сосудистой патологии, был зарегистрирован для лечения сердечной недостаточности, в том числе у лиц без сахарного диабета.

Фиксированная комбинация дапаглифлозина и метформина (Сигдуо Лонг<sup>®</sup>) – уникальный препарат, который воздействует как минимум на два ключевых патогенетических механизма сахарного диабета 2 типа. При этом оба его компонента доказали способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Кроме того, R.R. Henry и соавт. установили, что применение комбинированной терапии приводит к уменьшению массы тела на 3,3 кг, артериального давления на 3,3 мм рт. ст. [9]. Важно подчеркнуть, что в данном случае речь идет о комбинации препаратов, каждый из которых может использоваться при формальном отсутствии критериев манифестного диабета. Метформин зарегистрирован для использования при предиабете, дапаглифлозин – для лечения сердечной недостаточности у лиц без сахарного диабета 2 типа.

По мнению автора, этот выход за формальные умозрительные рамки и декретированные критерии диагностики манифестного диабета 2 типа отражает современное представление о его патогенезе.

### Концепция ухода от полипрагмазии

Полипрагмазия – тяжелое бремя современной медицины. Автор полагает, что эта проблема связана с очевидной невозможностью полной трансляции достижений доказательной медицины в реальную клиническую практику. Если следовать всем клиническим рекомендациям, то пожилому полиморбидному пациенту (подавляющее большинство больных сахарным диабетом 2 типа) может быть назначен

десяток препаратов, каждый из которых будет обоснован (либо жизненно важный, либо относится к рекомендациям уровня А). Однако клинические исследования с одновременным применением десятка препаратов не проводились. Кроме того, выполнение таких рекомендаций весьма сомнительно.

Чисто механическое решение проблемы – объединение нескольких препаратов в одной таблетке. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа перспективны и оправданны комбинации трех – пяти препаратов в одной таблетке, в идеале – индивидуальные комбинации, содержащие необходимые для конкретного пациента компоненты.

В настоящее время использование двойных и тройных комбинаций хотя бы отчасти решает эту проблему. Особого внимания среди них заслуживает фиксированная комбинация дапаглифлозина и метформина (Сигдуо Лонг<sup>®</sup>), поскольку является единственной комбинацией иНГЛТ-2 и метформина пролонгированного действия. В отличие от других фиксированных комбинаций иНГЛТ-2 и метформина, представленных на российском фармацевтическом рынке, ее можно применять уже на старте терапии [10]. Наличие метформина пролонгированного действия позволило сократить кратность приема препарата до одного раза в день во время завтрака [10]. Известно, что приверженность лечению при однократном приеме пероральных сахароснижающих препаратов в полтора раза выше, чем при двукратном [11].

### Клинические рекомендации

На сегодняшний день клинические рекомендации являются важнейшим инструментом для защиты врача и пациента от грубых ошибок и юридических конфликтов. Рекомендации базируются на данных доказательной медицины, и их значение сложно переоценить. Тем не менее зачастую не учитываются их неизбежные ограничения. Самое главное из них – рекомендации относятся к диагностике и лечению заболевания в целом, а не у конкретного пациента. Поэтому по определению они не могут быть обязательными к исполнению и всегда будут носить схематичный характер.

# Научная конференция офтальмологов с международным участием «НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ – 2020»

**16–17 октября,  
г. Санкт-Петербург, Россия**

под эгидой Общероссийской  
общественной организации  
«Ассоциация врачей-офтальмологов»



**Место проведения:**

**Невский проспект, 57, «Коринтия отель Санкт-Петербург»**

**Официальные языки конференции: русский, английский**

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

16–17 октября 2020 г. состоится очередная научная конференция офтальмологов с международным участием «Невские горизонты».

Приглашаем вас принять участие в конференции.

## **Обсуждаемые вопросы:**

- современные подходы к контролю миопии у детей;
- глазодвигательная патология у детей;
- повреждения органа зрения у взрослых и детей;
- современные технологии офтальмохирургии у детей и взрослых;
- офтальмопластика;
- заболевания глазной поверхности, новые подходы к медикаментозной терапии;
- актуальные вопросы ортокератологии;
- сосудистые и дегенеративные заболевания сетчатки.

**УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ БЕСПЛАТНОЕ**

Более подробная информация на сайте <http://www.eye-gpma.ru>



В современных рекомендациях по лечению сахарного диабета 2 типа очень много условностей и допущений, которые, к сожалению, неизбежны. Так, выбор терапии предполагает определение условного целевого уровня HbA1c. В случае его отклонения на 1,0–2,5% сразу предлагается комбинация двух сахароснижающих препаратов [7]. Ситуация, когда целевой HbA1c в отсутствие терапии превышает условно целевой уровень менее чем на 1%, в клинической практике встречается редко. Таким образом, даже чисто технически лучше сразу назначать два сахароснижающих препарата.

## Вывод

Сахарный диабет 2 типа представляет собой сложное нарушение обменных процессов, ассоциированное с высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из его проявлений является гипергликемия.

Сложность патогенеза подразумевает необходимость проведения комплексного лечения, направленного как на контроль гипергликемии, так и на профилактику (первичную, вторичную) развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальным вариантом представляется многокомпонентная сахароснижающая терапия, одновременно воздействующая на разные патогенетические звенья гиперглике-

мии и в идеале положительно влияющая на сердечно-сосудистый риск, то есть снижающая вероятность развития потенциально фатальных и инвалидизирующих сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и т.д.). В настоящее время два таблетированных сахароснижающих препарата имеют доказанное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Речь, в частности, идет о метформине и дапаглифлозине. Их фиксированную комбинацию (препарат Сигдуо Лонг®) следует признать оптимальным вариантом как для начала, так и для длительной терапии сахарного диабета 2 типа. 🌐

## Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // Blood Press. 2018. Vol. 27. № 6. P. 314–340.
2. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 21. P. 1995–2008.
3. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.
4. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
5. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
6. Pantalone K.M., Hobbs T.M., Wells B.J. et al. Changes in characteristics and treatment patterns of patients with newly diagnosed type 2 diabetes in a Large United States Integrated Health System between 2008 and 2013 // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. 2016. Vol. 9. P. 23–30.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.
8. Rosenstock J., Mathieu C., Chen H. et al. Dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Arch. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 62. № 4. P. 424–430.
9. Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдуо Лонг®. Регистрационное удостоверение № ЛП 005093 от 09.10.2018.
11. Guillausseau P.J. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration // Treat. Endocrinol. 2005. Vol. 4. № 3. P. 167–175.

## Early Combination Therapy for Type 2 Diabetes: Potentiation of Hypoglycemic Effects or Pathogenetic Approach

V.V. Fadeev, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Valentin V. Fadeev, walfad@mail.ru

*The article is devoted to the problem of type 2 diabetes treatment in modern conditions. Complex effect is being considered in the context of complex and ambiguous ideas about the pathogenesis and nature of the disease, according to which hyperglycemia is only one of many manifestations of metabolic disorders that develop in such patients. The author presents his own view on the pathogenetic approach to the treatment of newly identified type 2 diabetes mellitus – the appointment of several drugs with different hypoglycemic mechanisms. The preference for fixed combinations with the proven positive effect on cardiovascular risk is being justified.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, metformin, cardiovascular risk



**1 раз в день**  
**Сигдуо Лонг**  
 (дапаглифлозин + метформин  
 пролонгированного действия)

**Единственная фиксированная комбинация  
 иНГЛТ2 (дапаглифлозина) и пролонгированного  
 метформина, разрешённая для старта\*  
 и продолжения терапии СД2 типа**

**ДЛЯ СЕГОДНЯ  
 ДЛЯ ЗАВТРА**



**Прием 1 раз в сутки во время завтрака**

Реклама

**Единственная фиксированная комбинация ПССП  
 с внесленным в инструкцию показанием  
 для снижения риска госпитализаций  
 по поводу сердечной недостаточности  
 у пациентов с СД2 типа\*\*1-3**

**Теперь разрешено:**

- СКФ — назначение до 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>
- Нет ограничений по возрасту
- Нет ограничений по совместному назначению с петлевыми диуретиками

\* СД 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля<sup>1</sup>

\*\* Снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СД2 типа с установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами СС риска  
 СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СИГДУО ЛОНГ\***

**Регистрационный номер:** ПП-005093. **Торговое наименование:** Сигдуо Лонг®. **Группировочное наименование:** дапаглифлозин + метформин. **Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля. Дапаглифлозин рекомендован у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия или курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1 типа. Нарушение функции почек при рСКФ стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включая терминальную стадию почечной недостаточности и пациентов, получающих гемодиализ. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Нарушение функции печени. Острые заболевания, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический ацидоз, с комой или без комы. В случае диабетического кетоацидоза следует применять препараты инсулина. Клинические выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность, острая некомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда). Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии). Хронический алкоголизм и острое отравление этанолом. Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе). Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований в сочетании с высокими контрастными средствами. Соблюдение гипокалорийной диеты ( $-1000$  ккал/сут). **СТОРОЖИТЕЛЬНО:** инфекции мочевыводящих путей; риск снижения объема циркулирующей крови (ОЦК), пожилые пациенты; повышенное значение гематокрита; пациенты в возрасте старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Применение препарата Сигдуо Лонг®, а также его действующих веществ, дапаглифлозина и метформина, в период беременности не изучено, поэтому препарат противопоказан во время беременности. В случае диагностирования беременности терапия препаратом Сигдуо Лонг® должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин, метформин и/или их метаболиты в грудное молоко человека. Нельзя исключать риска для новорожденных/младенцев. Препарат Сигдуо Лонг® противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, один раз в сутки во время завтрака. Дозу следует подбирать индивидуально, учитывая эффективность и переносимость проводимой терапии. Максимальная суточная доза дапаглифлозина составляет 10 мг, метформина пролонгированного действия — 2000 мг. Для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг один раз в сутки. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Дапаглифлозин и метформин. Оценка безопасности проводилась на основании объединенных данных 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, в которых дапаглифлозин применялся в комбинации с метформин (в данной комбинации и в дополнение к другой гипогликемической терапии). В этих исследованиях 983 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки и метформин, и 1165 пациентов получали плацебо и метформин. Общая частота нежелательных явлений в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг и метформина составила 60,3% по сравнению с 58,2% в группе плацебо и метформина. У 4% пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина терапия была отменена из-за нежелательных реакций по сравнению с 3,3% в группе плацебо и метформина. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии и отмеченными, как минимум, у 3 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина, были нарушение функции почек (0,7%), повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (0,2%), уменьшение КК (0,2%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%). По данным 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, вне зависимости от оценки исследователем причинно-следственной связи, которые были отмечены, как минимум, у 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин и метформин, и, как минимум, на 1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими метформин и плацебо. Форма выпуска. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 1000 мг, 10 мг + 1000 мг.

XR (extended release) — пролонгированное высвобождение активного вещества для более продолжительного терапевтического действия, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа, СД — сахарный диабет, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдуо Лонг®. Регистрационное удостоверение ПП-005093 от 09.10.2018 г.  
 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдурал®. Регистрационное удостоверение № ПП 0004736 от 20.08.2019 г.  
 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галvus Мет®. Регистрационное удостоверение рег. №: ЛСР-008119/08 от 14.10.08.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз»: Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1. 30 этаж, 6/Ц «Юно», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.com  
 FOR\_RU-8206. Дата одобрения 02.09.2020. Срок истечения 02.09.2022. Реклама.





<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии

# От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций

Л.В. Егшатын, к.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Возняк<sup>2</sup>, М.И. Евлоева<sup>2</sup>, Ф.Г. Марданова<sup>2</sup>,  
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Лилит Ваниковна Егшатын, lilit.egshatyan@yandex.ru

Для цитирования: Егшатын Л.В., Возняк А.А., Евлоева М.И. и др. От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-56-60

*Пластические операции и косметические процедуры, количество которых в последние годы увеличивается в геометрической прогрессии, а также связанные с ними осложнения дополнили список причин развития паратгормон-независимой гиперкальциемии. Так, одним из отсроченных осложнений инъекций силикона, парафинового масла, полиметиметакрилата является именно гиперкальциемия. Тяжелая, а иногда опасная для жизни гиперкальциемия может развиваться через несколько лет после косметологических процедур. Она является результатом гранулематозного воспаления и чаще всего экстраренального синтеза кальцитриола активированными макрофагами. Поэтому косметическая постинъекционная гранулема должна рассматриваться как причина гиперкальциемии, особенно у женщин среднего возраста, не имеющих паратгормон-опосредованную гиперкальциемию или гиперкальциемию в исходе паранеопластических процессов.*

**Ключевые слова:** кальций, силикон, филлер, паратгормон-независимая гиперкальциемия, кальцитриол

## Введение

Актуальность проблемы синдрома гиперкальциемии в современной медицине вызвана прежде всего социальными и экономическими последствиями. В большинстве случаев незначительное повышение уровня кальция в крови протекает бессимптомно или малосимптомно и не несет опасности для жизни. Значительное повышение кальциемии нарушает работу жизненно важных органов и систем, в первую очередь центральной нервной систе-

мы, сердечно-сосудистой системы и почек.

Гиперкальциемия – патологическое состояние, при котором концентрация кальция в крови превышает референсный диапазон. Уровень общего кальция более 2,6 ммоль/л, а ионизированного – более 1,3 ммоль/л [1]. Необходимо отметить, что референсные значения могут различаться в разных лабораториях.

К основным механизмам повышения концентрации кальция в крови относятся увеличение его

абсорбции в желудочно-кишечном тракте, резорбции костной ткани и снижение почечной экскреции кальция.

Распространенность гиперкальциемии среди населения составляет до 1 случая на 1000 населения [1]. При этом на нее приходится примерно 0,6% всех случаев острых состояний.

У врачей термин «гиперкальциемия» чаще ассоциируется с первичным гиперпаратиреозом. При подтвержденной гиперкальциемии с целью диагностики первичного гиперпаратиреоза показано определение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Первичный гиперпаратиреоз может быть как спорадическим заболеванием, так и заболеванием в рамках наследственных синдромов [2]. Наряду с гиперпаратиреозом среди причин гиперкальциемии доминирует паранеопластический процесс (до 90%) [3]. Распространенность гиперкальциемии при паранеопластических процессах до широкого применения препаратов, ингибирующих резорбцию костной ткани, составляла от 5 до 30%. Согласно результатам исследования, недавно проведенного в США, частота встречаемости гиперкальциемии составила 2,0–2,8%. При этом она варьировалась от 1,4–2,1%



при раке предстательной железы до 7,5–10,2% при множественной миеломе [4–7]. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании оценивалась гиперкальциемия у пациентов с онкологическими заболеваниями, а не гиперкальциемия в исходе онкологического процесса, поэтому распространенность истинной гиперкальциемии, обусловленной паранеопластическим процессом, вероятно, будет ниже. Анализ причин развития гиперкальциемии у 642 пациентов с онкопатологией показал, что в одной трети случаев она не была вызвана паранеопластическим процессом [8].

К паратгормон-независимым причинам гиперкальциемии также относят метафизарную хондродисплазию Янсена, гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.), синдром Вильямса, применение рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона, интоксикацию витаминами А и D, препаратами алюминия при хронической почечной недостаточности, прием тиазидных диуретиков, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность), низкообменную почечную остеоидрофию при хронической почечной недостаточности, острую почечную недостаточность в полиурическую фазу, иммобилизацию, молочнокислотный синдром, врожденный дефицит лактазы [2].

На сегодняшний день установлена еще одна причина паратгормон-независимой гиперкальцие-

мии – косметические процедуры. Обнаружено, что одним из отсроченных осложнений инъекций силикона, парафинового масла, полиметиметакрилата является гиперкальциемия.

### Эпидемия косметических процедур

Во всем мире в геометрической прогрессии увеличивается количество проводимых пластических операций и косметических процедур. Так, в 2013 г. было проведено более чем 11 млн косметических вмешательств. Порядка 1,4 млн из них – на территории США [9]. В настоящее время все большую популярность приобретают дермальные филлеры из-за низкой цены и небольшого восстановительного периода после процедуры по сравнению с инвазивной хирургией [10]. Такие филлеры, как коллаген, гиалуроновая кислота и полиметиметакрилат, утверждены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметическими, табачными и иными изделиями на территории США (Food and Drug Administration – FDA) только для увеличения частей лица и задней поверхности рук. Использование бионедegradуемого силикона независимо от области введения эксперты FDA не одобрили [11]. Несмотря на отсутствие одобрения со стороны FDA, указанные филлеры часто применяют для увеличения груди и ягодиц. Так, в 2013 г. в США было проведено

около 313 тыс. процедур по увеличению груди и 12 тыс. процедур по увеличению ягодиц, в том числе с использованием инкапсулированных филлеров [9].

В настоящее время на рынке представлено более 50 марок, выпускающих свыше 160 инъекционных косметических составов для контурной пластики [10].

### Осложнения

Косметические инъекции могут стать причиной различных осложнений, включая постинъекционные аллергические реакции, абсцесс, гематомы, некроз тканей, миграцию имплантов и гранулематозное воспаление. Бесконтрольное использование инъекционных средств вне общепринятых медицинских рекомендаций еще больше увеличивает потенциальный риск развития осложнений.

В 1948 г. E. Frisch и соавт. описали силикон как инертный материал [12]. С тех пор интерес к силикону и его использованию в косметических целях только возрастал. Однако до сих пор неизвестны его долгосрочные побочные эффекты. Применение жидкого инъекционного силикона было запрещено FDA еще в 1991 г. Несмотря на это, его использование продолжается. Впервые об образовании гранулемы при использовании силикона сообщили в 1964 г. L.H. Winer и соавт. [13]. Они описали три доказанных результатами биопсии случая образования гранулемы после инъекции силикона и назвали их силикономами.

Инъекционно-индуцированное кальцитриол-опосредованное гранулематозное воспаление инородного тела после косметических инъекций отмечается в 0,02–1,00% случаев. Формирование постинъекционных гранул объясняется наличием примесей, неравномерностью и объемом вводимых филлеров [14]. Первый случай гранулемы индуцированной гиперкальциемии при введении силикона описан в 1984 г. R.M. Pearl и соавт. [15]. Это был транссексуал, которому выполнялись множест-

В настоящее время все большую популярность приобретают дермальные филлеры из-за низкой цены и небольшого восстановительного периода после процедуры по сравнению с инвазивной хирургией. Такие филлеры, как коллаген, гиалуроновая кислота и полиметиметакрилат, утверждены FDA только для увеличения разных частей лица и задней поверхности рук. Использование бионедegradуемого силикона независимо от области введения экспертами FDA не одобрено. Несмотря на отсутствие одобрения со стороны FDA, указанные филлеры часто применяют для увеличения груди и ягодиц



венные инъекции филлера, содержащего силикон и стероиды, для контурной пластики тела. В 2014 г. A.L. Negri и соавт. впервые описали случай индуцированной полиметиметакрилатом гиперкальциемии [16].

Полагают, что в основе гранулематозного воспаления лежит аутоиммунная реакция на силикон, вызывающая активацию макрофагов и высвобождение цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины 1 и 6. Механизм подобен образованию гранулемы при саркоидозе. Кроме того, отмечается схожая гистологическая морфология. Гиперактивность экстра-ренального СУР27В1, известного как 1- $\alpha$ -гидроксилаза, в активированных макрофагах гранулем приводит к патологической продукции кальцитриола и последующей гиперкальциемии [17, 18]. Тем не менее уровень кальцитриола может не повышаться, в отличие от увеличения активности фермента, особенно при дефиците 25-гидроксилютеалькальциферола [19]. Эти данные свидетельствуют о кальцитриол-опосредованном паратгормон-независимом механизме развития гиперкальциемии, которая характерна для любой типичной гранулематозной реакции [20]. В этом случае крайне важно исключить связанное с саркоидозом, бериллиозом избыточное образование кальцитриола.

Гиперкальциемия часто проявляется спустя годы после косметических инъекций и может иметь достаточно тяжелое течение с развитием почечной недостаточности, гиперкальциемического криза, а также стать причиной летального исхода.

### **Гиперкальциемия: лечебно-диагностический подход**

На сегодняшний день рекомендации по ведению пациентов с тяжелой и рефрактерной гиперкальциемией отсутствуют.

Тем не менее получены данные об эффективности некоторых вмешательств. В. J. Edwards и соавт. сообщили об успешном

лечении гиперкальциемии, рефрактерной к медикаментозному лечению, с помощью хирургической резекции гранулем [21]. Однако резекция часто не представляется возможной или объем операции бывает неполным из-за диффузной инфильтративной природы гранулем.

В 2018 г. N. Tachamo и соавт. опубликовали систематический обзор по косметической постинъекционной гиперкальциемии [22]. Он включал данные 23 пациентов в возрасте  $49,0 \pm 14,7$  года. 18 (78,26%) из них женщины, включая шесть трансгендерных. Преимущественно использовались силикон, полиметиметакрилат, минеральное и парафиновое масло (43,48, 30,43, 8,7 и 8,7% соответственно). Чаще всего импланты вводились в ягодицы и грудь (69,57 и 39,13% соответственно). Девяти (39,13%) пациентам препарат вводили внутримышечно, восьми (34,78%) – подкожно, шестью (26,09%) – обоими способами. Гиперкальциемия развивалась в среднем через  $7,96 \pm 7,19$  года (от нескольких месяцев до 28 лет) после первых процедур. Средний уровень ионизированного кальция составил  $2,19 \pm 0,61$  ммоль/л, уровень скорректированного на альбумин общего кальция –  $3,43 \pm 0,31$  ммоль/л. В девяти случаях скорректированный кальций не представлялось возможным, поэтому авторы исследования установили средний уровень общего кальция, который составил  $3,39 \pm 0,34$  ммоль/л. Не во всех статьях, вошедших в обзор, были указаны уровни витаминов D. Концентрация 1,25-дигидроксилютеалькальциферола (кальцитриола) была как в пределах референсных значений (у семи пациентов из 20), так и выше нормы (у 13 пациентов из 20). Уровень 25-гидроксилютеалькальциферола (кальцидиола) был низким у 13 пациентов и нормальным у шести из 19. Уровень паратиреоидного гормона представлен в 22 случаях. В 18 из них отмечена супрессия, в четырех – норма. Описано также развитие гиперкальциемии у одного пациента,

получавшего золедроновую кислоту для лечения остеопороза.

Клиническая картина была характерной для повышенного уровня кальция в сыворотке крови: усталость, слабость, обезвоживание, тошнота, боли в животе, запор, полиурия, никтурия, снижение когнитивной функции и потеря веса (у 73,91%). Только у двух (8,70%) пациентов появились постинъекционные местные реакции. В пяти случаях сообщалось о проведении сканирования с использованием галлия. В местах инъекций наблюдалось повышенное поглощение препарата. В восьми случаях использовали позитронно-эмиссионную компьютерную томографию. В семи (87,5%) выявлена повышенная метаболическая активность в местах инъекций. Биопсия пораженной кожи или лимфатического узла выполнена в 20 случаях. Гранулематозное воспаление обнаружено у 19 (95%) пациентов. У одного больного результат был неинформативным. В трех случаях проводилось иммунохимическое окрашивание, по результатам которого выявлена выраженная экспрессия СУР27В1.

Для лечения гиперкальциемии использовали регидратацию и глюкокортикостероиды (86,96%), бисфосфонаты (памидроновая или золедроновая кислота) (52,17%) и деносумаб (4,35%). Два пациента получали кальцитонин, один – кетоназол в дополнение к глюкокортикостероидам. Необходимо отметить, что были случаи резистентной гиперкальциемии, несмотря на применение стероидов и кальцитонина. У одного пациента удалось снизить уровень кальция только после присоединения кетоназола в дозе 200 мг каждые восемь часов. Хирургическое удаление гранулем проведено только в двух случаях. Однако объем операции был неполным из-за фрагментации и инкапсулирования материала в одном случае и большой гранулематозной инфильтрации в другом. Рецидивирующая гиперкальциемия наблюдалась в десяти (45,45%)



из 22 случаев. Почечная недостаточность признана наиболее частым осложнением – зарегистрирована у 14 (82,35%) пациентов из 17. Кроме того, она была связана с двумя летальными исходами [22].

Согласно данным литературы, применение компьютерной или магнитно-резонансной томографии не всегда позволяет выявить гранулему в отличие от использования позитронно-эмиссионной томографии. Для установления диагноза может потребоваться гистологическое исследование, которое, как ожидается, выявит кистозную и макрофагальную гранулему с образованием микроцист с вакуолями в дерме, что придает ей вид швейцарского сыра [23].

Для коррекции гиперкальциемии проводится стандартная регидратационная терапия, применяются глюкокортикостероиды, которые снижают уровень кальция за счет уменьшения образования кальцитриола активированными мононуклеарными клетками [24]. При необходимости используют бисфосфонаты и деносумаб. Роль кальцимитетиков сомнительна, поскольку они воздействуют на кальций-чувствительный рецептор околоститовидных желез и одновременно снижают уровень паратиреоидного гормона, который и так низкий, кальция и фосфора. Учитывая антагонистические

к паратгормону эффекты кальцитонина, он также считается достаточно эффективным при гиперкальциемии такого генеза [25]. Кетоконазол обладает ингибирующим эффектом в отношении 1- $\alpha$ -гидроксилазы и имеет некоторое преимущество при лечении гиперкальциемии при саркоидозе, следовательно, и при силиконовой гранулеме [26]. F.R. Pasternack и соавт. описали успешное применение этанерцепта, моноклонального антитела, для лечения двух пациентов с рефрактерной гиперкальциемией вследствие инъекций силикона [27]. Попытки хирургической резекции были безуспешны ввиду возможной миграции препарата.

### Редкие причины развития гиперкальциемии

Y. Niharika и соавт. определили редкие причины развития гиперкальциемии, связанные с повышенным уровнем 1,25-дигидроксикальциферола [25]:

- гранулематоз Вегенера;
- болезнь кошачьих царапин;
- болезнь Крона;
- острая гранулематозная пневмония;
- печеночный гранулематоз при хроническом диализе;
- тальк-ассоциированный гранулематоз;
- силикон- и парафин-ассоциированный гранулематоз;
- саркоидоз;
- бериллиоз;

- липоидная пневмония;
- подкожный жировой некроз новорожденного;
- терапия бациллой Кальметта – Герена;
- терапия 8-Cl-цАМФ.

### Заключение

Учитывая увеличивающееся во всем мире количество проводимых косметических инъекционных процедур, при обнаружении паратгормон-независимой гиперкальциемии в сочетании с повышенным или нормальным уровнем кальцитриола и в отсутствие паранеопластического процесса следует тщательно собирать косметологический анамнез пациента. Необходимо помнить, что тяжелая и жизнеугрожающая гиперкальциемия может развиваться через несколько лет после проведения процедуры. Основным осложнением гиперкальциемии является почечная недостаточность. Часто лечение силикон-индуцированной гиперкальциемии неэффективно, поскольку хирургическое удаление силикона не приносит желаемого результата из-за его миграции в соседние области, а консервативное лечение направлено только на контроль гиперкальциурии и гиперкальциемии. ☼

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

### Литература

1. Dent D.M., Miller J.L., Klaff L., Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia // Postgrad. Med. J. 1987. Vol. 63. № 743. P. 745–750.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 6. С. 40–77.
3. Approach to Hypercalcemia / eds. L.J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan et al. South Dartmouth (MA): MDText.com. Inc., 2000.
4. Basso U., Maruzzo M., Roma A. et al. Malignant hypercalcemia // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18. № 23. P. 3462–3467.
5. Body J.J. Hypercalcemia of malignancy // Semin. Nephrol. 2004. Vol. 24. № 1. P. 48–54.
6. Jick S., Li L., Gastanaga V.M., Liede A. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the clinical practice research datalink database // Cancer Epidemiol. 2015. Vol. 39. № 6. P. 901–907.
7. Gastanaga V.M., Schwartzberg L.S., Jain R.K. et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States // Cancer Med. 2016. Vol. 5. № 8. P. 2091–2100.
8. Soyfoo M.S., Brenner K., Paesmans M., Body J.J. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence // Support. Care Cancer. 2013. Vol. 21. № 5. P. 1415–1419.
9. <http://www.isaps.org/Media/Default/global-statistics/2014%20ISAPS%20Global%20Stat%20Results.pdf>.



10. Funt D., Pavicic T., Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2013. Vol. 6. P. 295–316.
11. FDA. Soft tissue fillers (Dermal fillers) // <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CosmeticDevices/WrinkleFillers/ucm2007470.htm#Materials>.
12. Frisch E. Technology of silicones in biomedical applications // Biomaterials in Reconstructive Surgery / ed. L. Rubin. St. Louis: Mosby, 1983.
13. Winer L.H., Sternberg T.H., Lehman R., Ashley F.L. Tissue reactions to injected silicone liquids: a report of three cases // Arch. Dermatol. 1964. Vol. 90. P. 588–593.
14. Lemperle G., Gauthier-Hazan N., Wolters M. et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1 // Plast. Reconstr. Surg. 2009. Vol. 123. № 6. P. 1842–1863.
15. Pearl R.M., Laub D.R., Kaplan E.N. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face // Plast. Reconstr. Surg. 1978. Vol. 61. № 6. P. 888–891.
16. Negri A.L., Rosa Diez G., Del Valle E. et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2014. Vol. 11. № 1. P. 44–48.
17. Hindi S.M., Wang Y., Jones K.D. et al. A case of hypercalcemia and overexpression of CYP27B1 in skeletal muscle lesions in a patient with HIV infection after cosmetic injections with polymethylmethacrylate (PMMA) for wasting // Calcif. Tissue Int. 2015. Vol. 97. № 6. P. 634–639.
18. Singapuri S., Patel D., Rahbari-Oskoui F. Hypercalcemia associated with gluteal silicone injections: a case report // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 55. Abstr. 285. P. B103.
19. Visnyei K., Samuel M., Heacock L., Cortes J.A. Hypercalcemia in a male-to-female transgender patient after body contouring injections: a case report // J. Med. Case Rep. 2014. Vol. 8. ID 71.
20. Granda M.L., Huang L.E. Silicone injection-related granulomatous hypercalcemia // Am. J. Med. Sci. 2017. Vol. 353. № 5. P. 492–494.
21. Edwards B.J., Saraykar S., Sun M. et al. Resection of granulomatous tissue resolves silicone induced hypercalcemia // Bone Rep. 2015. Vol. 5. P. 163–167.
22. Tachamo N., Donato A., Timilsina B. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review // Eur. J. Endocrinol. 2018. Vol. 178. № 4. P. 425–430.
23. Mustacchio V., Cabibi D., Minervini M.I. et al. A diagnostic trap for the dermatopathologist: granulomatous reactions from cutaneous microimplants for cosmetic purposes // J. Cutan. Pathol. 2007. Vol. 34. № 3. P. 281–283.
24. Sandler L.M., Winearls C.G., Fraher L.J. et al. Studies of the hypercalcaemia of sarcoidosis: effect of steroids and exogenous vitamin D3 on the circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D3 // Q. J. Med. Spring. 1984. Vol. 53. № 210. P. 165–180.
25. Yedla N., Perez E., Lagari V., Ayala A. Silicone granulomatous inflammation resulting in hypercalcaemia: review of literature // AACCE Clin. Case Rep. 2019. Vol. 5. № 2. P. e119–e123.
26. Conron M., Beynon H.L. Ketoconazole for the treatment of refractory hypercalcemic sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2000. Vol. 17. № 3. P. 277–280.
27. Pasternack F.R., Fox L.P., Engler D.E. Silicone granulomas treated with etanercept // Arch. Dermatol. 2005. Vol. 141. № 1. P. 13–15.

## From the Desire to Change Appearance to Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia: Complications of Cosmetic Injections

L.V. Egshatyan, PhD<sup>1,2,3</sup>, A.A. Voznyak<sup>2</sup>, M.I. Yevloyeva<sup>2</sup>, F.G. Mardanova<sup>2</sup>, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Lilit V. Egshatyan, lilit.egshatyan@yandex.ru

*Plastic surgery and cosmetic procedures, the number of which has been increasing exponentially in recent years, as well as related complications, have added to the list of parathyroid hormone-independent hypercalcemia causes. So, one of the delayed complications of silicone, paraffin oil, and polymethylmethacrylate injections is hypercalcemia. Severe and sometimes life-threatening hypercalcemia can develop several years after cosmetic procedures. It is the result of granulomatous inflammation and most often extrarenal calcitriol synthesis by activated macrophages. Therefore, cosmetic post-injection granuloma should be considered as a cause of hypercalcemia, especially in middle-aged women who do not have parathyroid-mediated hypercalcemia or hypercalcemia in the outcome of paraneoplastic processes.*

**Key words:** calcium, silicone, filler, parathyroid hormone-independent hypercalcemia, calcitriol

# ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



**Стиглатра**  
(эртуглифлозин)

Реклама

## НОВЫЙ ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА<sup>1,2</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

### КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

**Стиглатра** (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

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



ООО «МСД Фармасьюткалс»  
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»  
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00027; 04-2020



# Сохраняя гармонию инкретинового эффекта\*

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218

## Ключевая информация по безопасности

Кселевия® (ситаглиптин) **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность; отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозровок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7 %–13,8 %) и инсулином (9,6 %). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто — гипогликемия, головная боль, нечасто — головокружение, запор, зуд, частота не установлена — реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса — Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5 %, но частота которых была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость, диарея и сухость во рту. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Если подозреваются развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимающих ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Дата последнего пересмотра: 01/2019

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА** Отпускают по рецепту.

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.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.