



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А. С. Логанова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А. И. Евдокимова

Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1, 2}, М.В. Шинкин¹

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 20–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-6-20-30

Эффективное лечение сахарного диабета 2 типа – важная задача современной медицины. За последнее время возможности сахароснижающей терапии значительно расширились, что обусловлено непрерывным развитием диабетологии, углублением представлений о патофизиологии заболевания. В частности, обсуждается значение инкретиновой системы в гомеостазе глюкозы, инкретин-направленной терапии. К препаратам с инкретиновой активностью относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). В Российской Федерации зарегистрировано несколько иДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин. В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности иДПП-4. Особый акцент сделан на выборе оптимального препарата из группы иДПП-4. Вывод на фармацевтический рынок нового российского препарата из группы иДПП-4 позволит обеспечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа современным, эффективным и доступным лечением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, гликированный гемоглобин, гипогликемия, гозоглиптин

Эпидемия сахарного диабета (СД) 2 типа – глобальная медико-социальная проблема. Именно поэтому на сегодняшний день так актуальны вопросы эффективного и доступного лечения данного заболевания [1].

Согласно результатам исследования NATION, количество больных СД в России составляет 5,4% населения [2].

Актуальность проблемы обусловлена не только эпидемическими темпами роста заболеваемости СД, но и его хроническими осложнениями, ведущими к инвалидизации, снижению качества жизни и преждевременной смерти [3–5].

Благодаря крупномасштабным клиническим исследованиям стало понятно, что основой улучшения прогноза и профилактики развития хронических осложнений является оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей начиная с дебюта СД 2 типа и сохранением их в течение всей жизни пациента [6–8].

За последние годы возможности эффективного лечения СД 2 типа существенно расширились, что обусловлено непрерывным развитием диабетоло-

гии, углублением представлений о патофизиологии заболевания, разработкой новых сахароснижающих препаратов.

Благодаря исследованиям, в том числе сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, выстроилась четкая доказательная база о воздействии различных терапевтических стратегий на развитие и темпы прогрессирования осложнений СД 2 типа, на их исходы, что отражено в современных клинических рекомендациях [9–11].

Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска, макрососудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), ожирения, риска гипогликемий вносит свой вклад в схему терапии заболевания [10].

Лечение СД 2 типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких сахароснижающих препаратов. Сложный патогенетический механизм развития СД 2 типа – веское основание для фармакотерапии, влияющей на различные нарушения. Это обеспечит лучший сахароснижающий



потенциал и поддержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания [10–12].

В настоящее время в распоряжении клиницистов достаточно широкий арсенал сахароснижающих препаратов с различной эффективностью и переносимостью (рис. 1).

Одна из перспективных опций – препараты с инкретиновой активностью [12–14].

Роль инкретиновой системы в гомеостазе глюкозы

Для метаболизма глюкозы особое значение имеет энтероинсулярная ось. Ее основными компонентами являются гормоны инкретинового ряда, такие как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), которые синтезируются в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта в ответ на поступление пищевых нутриентов [15, 16].

У лиц без нарушений углеводного обмена эффектом инкретинов обусловлено порядка 70% прандиальной секреции инсулина. Эти пептиды глюкозозависимым механизмом стимулируют секрецию инсулина и одновременно подавляют секрецию глюкагона, обеспечивая быструю инсулинопосредованную утилизацию глюкозы в постпрандиальный период. Инсулинотроп-

ные эффекты ГПП-1 и ГИП дополняют друг друга, что опосредуется сложными нейрогуморальными механизмами [15, 16]. Особый интерес представляет потенциальная способность ГПП-1 подавлять апоптоз, стимулировать неогенез и пролиферацию β -клеток поджелудочной железы. Это не исключает воздействия на снижение β -клеточной массы, которое характеризует прогрессирующее течение СД 2 типа и требует интенсификации сахароснижающей терапии [16, 17]. У ГИП также установлен антиапоптотический эффект в отношении β -клеток, что включает активацию CREB, транскрипционного фактора, способного связывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов, и протеинкиназы В [18].

Инкретины, особенно ГПП-1 (рис. 2), воздействуют на многие патофизиологические нарушения, присущие СД 2 типа, такие как дисфункция β -клеток, гиперсекреция глюкагона, сниженный инкретиновый эффект, ускоренное опорожнение желудка, избыточная масса тела [14, 15].

Метаболизм ГПП-1 и ГИП отличает короткий период полужизни из-за быстрой деградации под воздействием дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), после чего они теряют способность стимулировать секрецию инсулина [12, 13].

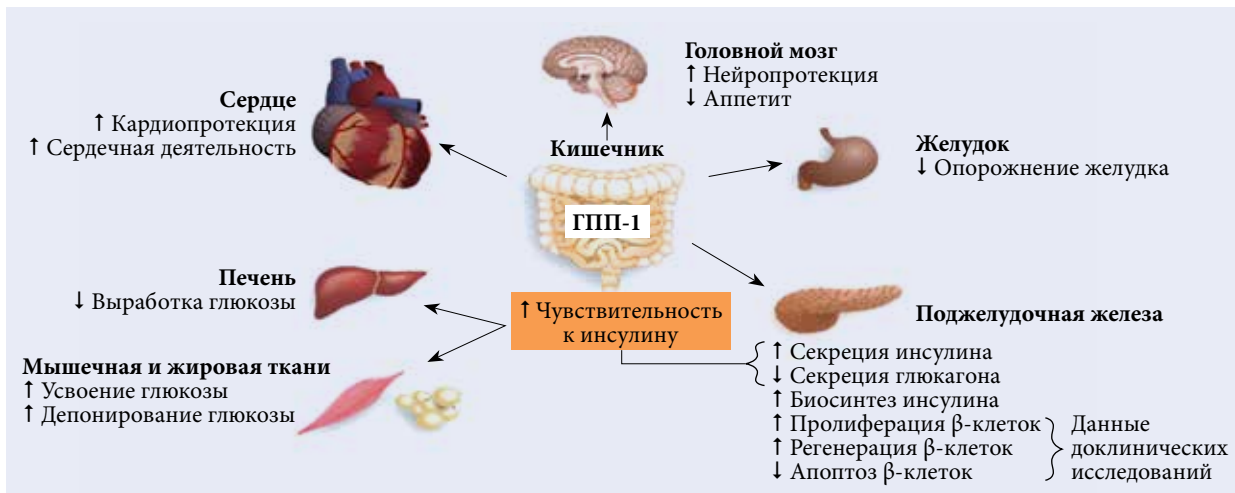


Рис. 1. Физиологическое действие ГПП-1

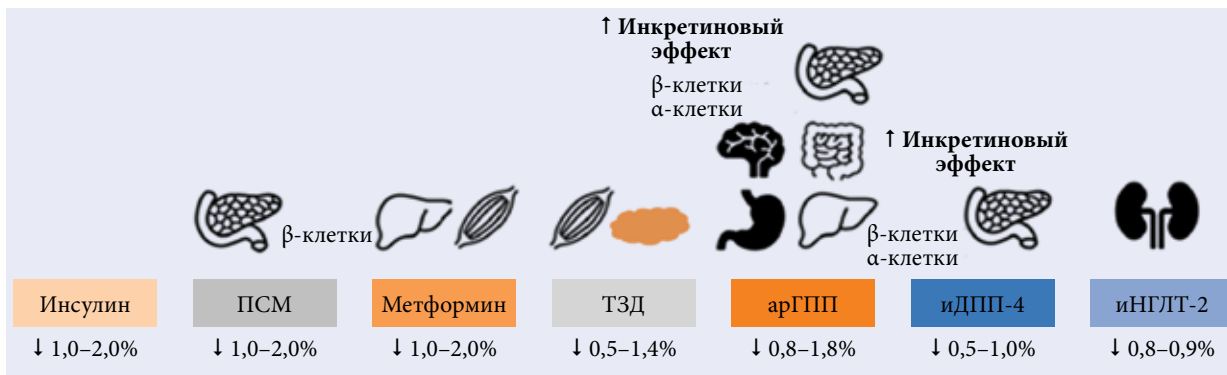


Рис. 2. Сравнительная эффективность различных групп сахароснижающих препаратов, применяемых в виде монотерапии, в снижении уровня HbA1c



Препараты с инкретиновой активностью

Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения. Подобного недостатка лишены ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), или глиптины.

Дипептидилпептидаза 4 является основной точкой приложения иДПП-4.

Ингибирование каталитической активности фермента замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП, за счет чего продлевается их биологическая активность. Так, период полужизни ГПП-1 увеличивается до 5 минут. В результате пролонгируется взаимодействие ГПП-1 и ГИП с собственными рецепторами. Соответственно усиливаются описанные выше эффекты, а главное, нормализуется и поддерживается постпрандиальная секреция инсулина, снижается выработка глюкозы печенью за счет снижения секреции глюкагона [13, 19, 20].

Дипептидилпептидаза 4 относится к семейству серинпептидаз, которое также включает ДПП-8, ДПП-9 и ДПП-2, белок активации фибробластов α (FAP- α). Высокая селективность иДПП-4 в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения безопасности и минимизации риска побочных эффектов лечения [19–21]. Молекула ДПП-4 существует в мембраносвязанной и растворимой формах, последняя циркулирует

в плазме крови и образуется из мембраносвязанной формы. Сахароснижающий эффект иДПП-4 обусловлен воздействием на растворимую форму фермента. Мембраносвязанная форма ДПП-4 экспрессируется на поверхности многих клеток (эндотелия, почек, легких, дыхательных путей, Т-лимфоцитов, гладких мышц и др.). Поэтому воздействие на эту форму ДПП-4 обеспечивает плейотропные эффекты [22–24]. За последние годы представление о роли ДПП-4 существенно расширилось. Установлено, что к ее субстратам относятся и другие регуляторные пептиды, цитокины, хемокины, в частности мозговой натрий-уретический пептид (BNP), нейропептид Y (NPY), стромальный клеточный фактор 1 α (SDF-1 α), вовлеченные во многие физиологические процессы в организме (рис. 3) [20, 22, 23]. На сегодняшний день ДПП-4 рассматривается в качестве адипокина, локального маркера метавоспаления и инсулинорезистентности, который может быть одним из связующих звеньев между накоплением массы жировой ткани и ассоциированных с ожирением заболеваний. Ингибирование ДПП может предотвращать воспаление жировой ткани [25].

Ингибиторы ДПП-4 воздействуют на неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, при этом данный механизм зависит от уровня глюкозы, что обеспечивает высокую степень безопасности в отношении гипогликемий [19, 20, 23].

Действие иДПП-4 направлено и в отношении α -клеток. Дефект α -клеток устраняется за счет уменьшения гиперглюкагонемии, что опосредовано повышением секреции инсулина и соматостатина. Однако не исключается и прямое воздействие ГПП-1 через собственные рецепторы [26, 27]. Описанный эффект также является глюкозозависимым [28].

Среди преимуществ иДПП-4 указывается потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы, что важно для сохранения их инсулиносекреторного потенциала и длительного контроля гликемии [20, 23, 29].

Широко обсуждается возможность воздействия глиптинов на негликемические механизмы развития осложнений СД, то есть их кардиопротективные, нейропротективные и противовоспалительные свойства [20, 23]. В частности, в эксперименте обнаружено, что повышение концентрации SDF-1 α , который участвует в регенерации сосудов, неангиогенезе, способствует привлечению клеток-предшественниц и стволовых клеток к очагам повреждения миокарда, сосудов и последующей регенерации [23, 24]. Подобное влияние со временем может реализоваться в различных метаболических эффектах, в целом улучшающих прогноз СД 2 типа [20, 23, 30].

Клинические возможности и место ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в современных рекомендациях

В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи допускается использование иДПП-4 на всех этапах лечения СД 2 типа как в виде монотерапии (при наличии непереносимости или

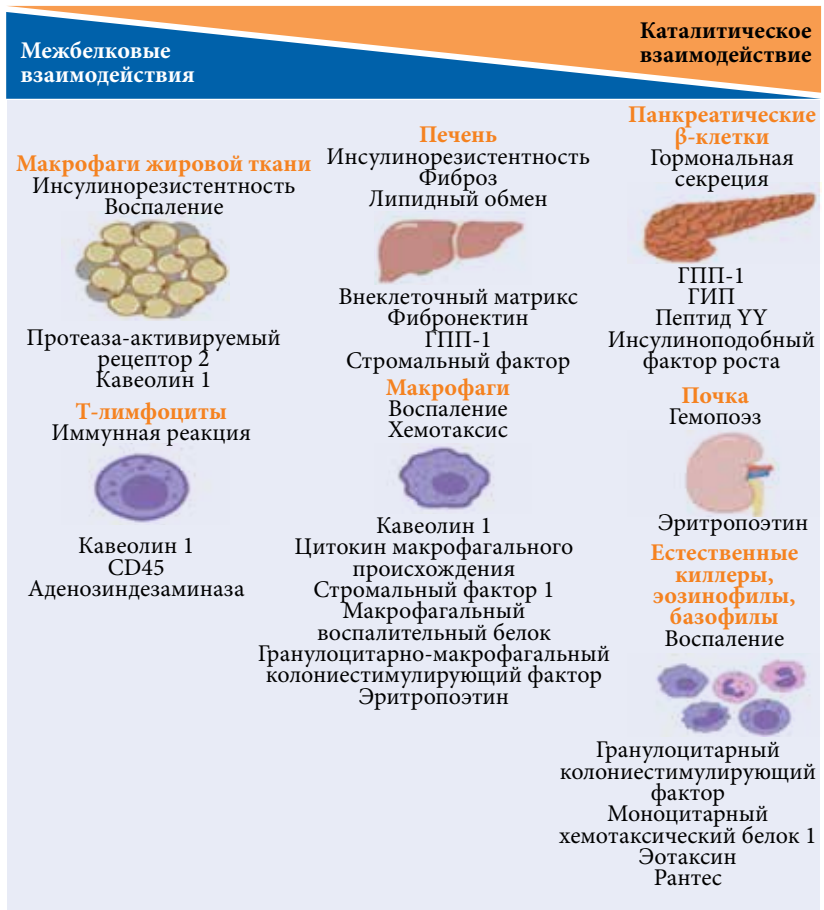
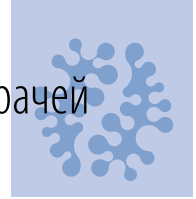


Рис. 3. Метаболические эффекты ДПП-4



противопоказаний для применения метформина), так и в составе комбинированной терапии (в том числе с инсулином) в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [10]. Кроме того, при выборе оптимальной индивидуальной схемы сахароснижающей терапии необходимо ориентироваться на доминирующую клиническую проблему пациента (указание на высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), наличие АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий), наличие противопоказаний для назначения тех или иных сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы ДПП-4 отличаются удобством применения – перорально независимо от приема пищи, умеренная эффективность – снижение уровня HbA1c на 0,5–1,0% и хорошая переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо, в том числе у пациентов с нарушенной функцией почек и находящихся на гемодиализе [20, 26, 31]. Преимуществом этой группы препаратов является нейтральный эффект в отношении массы тела, поскольку ее контроль при СД 2 типа – второй по важности параметр после HbA1c. Профиль безопасности глиптинов сопоставим с таковым плацебо [32]. Так, применение иДПП-4 не сопровождается развитием нежелательных явлений, обычно ассоциирующихся с другими сахароснижающими препаратами, а именно: увеличение массы тела (тиазолидиндионы (ТЗД), производные сульфонилмочевины (ПСМ), меглитиниды, инсулин), развитие гипогликемии (ПСМ, меглитиниды, инсулин), воздействие на желудочно-кишечный тракт (метформин, аРГПП-1), развитие урогенитальных инфекций (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2)) [26, 31].

В России зарегистрировано несколько иДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин [10, 33–40]. Поэтому перед врачами нередко встает вопрос выбора оптимального препарата внутри группы с целью обеспечения пациентов с СД 2 современным, эффективным и доступным лечением.

Несмотря на единый механизм действия и большое количество класс-специфических эффектов, иДПП-4 различаются по химико-фармакологическим свойствам, что оказывает непосредственное влияние на особенности их применения (табл. 1) [26, 31, 32]. Для достижения наилучшего эффекта терапии не-

обходимо сопоставлять преимущества и недостатки не всей группы иДПП-4, а отдельно взятого ее представителя в конкретной клинической ситуации.

Основными характеристиками иДПП-4 можно считать биодоступность, селективность в отношении ДПП-4, период полувыведения, особенности метаболизма, экскреции, ограничения по применению у пациентов с нарушением функции почек и печени, потенциал лекарственных взаимодействий (табл. 2). Большинство иДПП-4 обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь независимо от приема пищи. Наибольшей биодоступностью характеризуются алоглиптин, гозоглиптин и ситаглиптин [26, 32–39].

Алоглиптин и ситаглиптин практически не подвергаются метаболизму [33, 39], а линаглиптин вообще не метаболизируется в организме. Поэтому данные препараты преимущественно выводятся в неизменном виде [37]. Около половины гемиглиптина подвергается метаболизму в печени, в основном с участием цитохрома Р450 3А4/5 (СУР3А4/5) [35, 41]. Остальные иДПП-4 подвергаются более интенсивному метаболизму в печени [42, 43]. Гозоглиптин и эвоглиптин метаболизируются в печени с участием СУР3А4 и образованием неактивных метаболитов [36, 40]. Метаболизм саксаглиптина в основном опосредован СУР3А4/5, что требует внимания при одновременном приеме с ингибиторами СУР3А4 (итраконазолом, кетоконазолом, циметидином, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы). Во избежание развития нежелательных эффектов дозу саксаглиптина следует ограничить до 2,5 мг/сут [38, 42].

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по периоду полувыведения, который важен для поддержания эффекта в течение суток. С учетом периода полувыведения алоглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и эвоглиптин рекомендовано принимать один раз в день. Существенно меньший период полувыведения у саксаглиптина и вилдаглиптина, которые связываются с ДПП-4 прочной ковалентной связью, что обеспечивает продолжительное ингибирование ДПП-4, выходящее за ожидаемый интервал времени [42]. Для поддержания стабильного эффекта саксаглиптин можно принимать один раз в день, вилдаглиптин необходимо принимать два раза в день [37, 38].

Таблица 1. Сходство и различие ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Различие	Сходство
Химическая структура	Эффективность
Селективность <i>in vitro</i>	
Метаболизм (в неизменном/изменном виде, СУР3А4/5, с образованием активных/неактивных метаболитов)	Переносимость
Выведение (печень/почки)	Безопасность (гипогликемии)
Терапевтическая доза, режим применения (один-два раза в день)	Безопасны/нейтральны при АССЗ, ХСН*
Применение в особых популяциях (печеночная/почечная недостаточность)	Нейтральное влияние на массу тела
Индивидуальный подход к выбору препарата при поражении печени и почек	

* Саксаглиптин не рекомендован при ХСН.



Преимущественный путь выведения линаглиптина – через желудочно-кишечный тракт (экскретируется с желчью). Приблизительно 5% препарата выводится почками [36]. Эвоглиптин выводится почками и печенью практически в равном соотношении – 46,1 и 42,8% соответственно [39]. Другие рассматриваемые иДПП-4 преимущественно выводятся почками посредством фильтрации и канальцевой секреции [22, 44]. В частности, приблизительно 87% ситаглиптина выводится с мочой, 79% – в виде активного препарата. Большинство иДПП-4 являются высокоселективными в отношении ДПП-4 (алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин). К умеренно селективным (селективность в отношении ДПП-4 и одной из гомологичных дипептидаз менее 100) относятся вилдаглиптин, линаглиптин и саксаглиптин [21–23]. Несмотря на различие в селективности иДПП-4 *in vitro*, до настоящего времени не получено данных о возникновении у пациентов нежелательных эффектов, связанных с неселективным ингибированием дипептидаз [43, 44].

Применение при нарушении функции почек, печени, в пожилом возрасте

Ингибиторы ДПП-4 можно назначать лицам со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ), включая находящихся на диализе, с сокращением дозы в зависимости от стадии ХБП (табл. 3) [10, 40, 43], что отражено в инструкции по применению соответствующего препарата [33–40]. Необходимо отметить, что доза линаглип-

тина не снижается, так как препарат экскретируется преимущественно с желчью.

Пациентам с тяжелым нарушением функции почек, включая лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в связи с ограниченным опытом применения алоглиптина и гозоглиптина не рекомендуются [33, 36].

Большинство иДПП-4, за исключением алоглиптина, вилдаглиптина и гозоглиптина, могут назначаться при нарушении функции печени разной степени тяжести без дополнительных ограничений и мониторинга печеночной функции. Алоглиптин и гозоглиптин противопоказаны при тяжелом нарушении функции печени [33, 36].

При лечении лиц с СД 2 типа пожилого возраста перед клиницистами встает вопрос выбора не только эффективного, но и наиболее безопасного в отношении риска развития гипогликемий препарата. Ингибиторы ДПП-4 могут применяться в данной популяции, так как ассоциируются с низким риском гипогликемий [10, 33, 36].

Эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность иДПП-4 как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, метаанализах и подтверждены в условиях реальной клинической практики [21, 44–49]. Согласно данным А. Maloney и соавт., проанализировавших 229 рандомизированных

Таблица 2. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры ингибиторов дипептидилпептидазы 4, зарегистрированных в России*

Показатель	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин
Химическая природа	Пиримидинион	Цианопирролидин	β -аминокислота (пиримидинопиперидин)	Дифторпирролидин
Биодоступность <i>per os</i> , %	~ 100	~ 85	~ 63	~ 99
Связь с белками плазмы крови, %	20	9,3	29 (И), 24–48 (М)	11
Период полувыведения, ч	21	2,8	17 (И), 24 (М)	20
Метаболизм	Минимальный: СYP3A4/5, СYP2D6	Гидролиз	СYP3A4/5	СYP3A4/5, СYP2D6, конъюгация
Активные метаболиты	1% количества, 3% активности***	Нет	10% количества, 200% активности***	Нет
Экскреция с мочой, %	63–76	85,4	63	77
Экскреция с калом, %	10–13	14,8	27	10,5
Экскреция в исходном виде, %	95	22,6	50	48,5
IC50 для ДПП-4*, нмоль/л	24	62	6,3	13
Максимальное ингибирование ДПП-4, %	~ 90	~ 95	НД	НД
Ингибирование ДПП-4 через 24 часа после одной дозы**, %	~ 75	< 40 (\approx 80 через 12 часов)	~ 70	> 80
Увеличение уровня ГПП-1 в плазме***, раз	3–4	2–3	НД	НД
Селективность к ДПП-4 в целом	Высокая	Умеренная	Высокая	Высокая
Селективность к ДПП-4/ДПП-8, раз	> 14 000	270	10 560	620
Селективность к ДПП-4/ДПП-9, раз	> 14 000	32	2940	530
Селективность к ДПП-4/ДПП-2, раз	> 14 000	> 100 000	> 25 000	256

* 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. И – исходное вещество; М – активный метаболит; НД – нет данных о величине параметра у человека.



клинических исследований с участием 121 914 пациентов, монотерапия иДПП-4 обеспечивала снижение уровня HbA1c в пределах 0,5–1,0% при низком риске гипогликемий, уступая по сахароснижающему эффекту метформину, ТЗД, иНГЛТ-2 и аГПП-1 [47]. При применении иДПП-4 по сравнению с использованием ПСМ снижение уровня HbA1c в краткосрочных исследованиях было менее выраженным, хотя в исследованиях продолжительностью 52 недели и более сахароснижающий эффект этих препаратов был схожим [21, 44, 50].

В крупном метаанализе сравнительной эффективности таких иДПП-4, как алоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин, P. Craddy и соавт. было продемонстрировано сопоставимое снижение уровня HbA1c (монотерапия – на 0,45–0,59%, комбинация с метформинном – на 1,02–1,10%) при аналогичном риске развития гипогликемий (табл. 4) [45, 51, 52]. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать результаты сравнения приведенных исследований в связи с различиями в их дизайне, выборках и методологии.

Сочетание различных иДПП-4 с метформинном по эффективности оказалось сопоставимым.

В целом показаны эквивалентные эффекты иДПП-4 по ключевым показателям эффективности и безопасности (среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем, доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%, среднее изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем и число пациентов с гипогликемиями):

- ✓ между алоглиптином, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином, применяемыми в качестве монотерапии или двойной терапии (комбинация с метформинном или ПСМ);
 - ✓ алоглиптином, линаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве двойной терапии (комбинация с пиоглитазоном);
 - ✓ ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве двойной терапии (комбинация с инсулином) / линаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве тройной терапии (комбинация с метформинном или ПСМ);
 - ✓ гозоглиптином и вилдаглиптином, применяемыми в виде монотерапии или в комбинации с метформинном.
- С целью уменьшения риска развития гипогликемий при одновременном применении иДПП-4 с препаратами, потенциально увеличивающими риск гипогликемий, рекомендуется снижение дозы ПСМ и инсулина. В ходе долгосрочных клинических исследований, в том числе в отношении сердечно-сосудистой безопасности, а также в клинической практике не выявлено серьезных нежелательных явлений и непредвиденных рисков применения иДПП-4 [9, 10, 45–48]. В настоящее время завершены многоцентровые международные исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов иДПП-4 (CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS), которые в целом доказали сердечно-сосудистую безопасность линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина. Однако на фоне применения саксаглиптина отмечался более высокий риск госпитализаций по поводу

Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Эвоглиптин
Метилксантин	Цианопирролидин	β-аминокислота (триазолопиперазин)	Пиперазин
~ 30	~ 67	~ 87	~ 50
70	< 10	38	46
120–184	2,5 (И), 3,0 (М)	12,5	33
Нет	СYP3A4/5	Минимальный: СYP3A4/5, СYP2C8	СYP3A4/5, гидролиз
Нет	50% количества, 50% активности***	Нет	Нет
5	75	75–87	46
85	22	13–21	43
90	24	79	НД (< 50)
1	50	19	0,98
~ 80	~ 80	~ 97	~ 91
~ 70	~ 70	> 80	> 80
2–3	1,5–2,0	2–3	1,5–2,1
Умеренная	Умеренная	Высокая	Высокая
40 000	390	> 2660	6000
> 10 000	77	> 5550	6000
> 100 000	> 50 000	> 5550	> 20 000



Таблица 3. Рекомендации по применению доступных в России ингибиторов дипептидилпептидазы 4 у пациентов с нарушением функции почек и печени и одновременно получающих другие препараты

Препарат	Стадия ХБП, при которой допустимо применение*	Контроль функции печени	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени**		Лекарственное взаимодействие
			легкая/средняя степень	тяжелая степень	
Алоглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Прием противопоказан	Отсутствует
Вилдаглиптин	1–5***	Требуется	Прием противопоказан****	Прием противопоказан****	Отсутствует
Линаглиптин	1–5	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Модуляторы Сур3А4 и Р-гликопротеина могут изменить эффект препарата*****
Саксаглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Снизить дозу до 2,5 мг/сут при приеме с сильным индуктором Сур3А4
Ситаглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Не исследовано	Отсутствует
Гемиглиптин	1–5	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не рекомендован совместный прием с сильным индуктором Сур3А4*****
Гозоглиптин	1–3а	Требуется	Не рекомендуется****	Прием противопоказан****	Отсутствует
Эвоглиптин	1–4***	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	С осторожностью при совместном приеме с сильным ингибитором Сур3А4*****

* Стадии ХБП в зависимости от рСКФ: ≥ 90 мл/мин/1,73 м² – С1, высокая и оптимальная, 60–89 мл/мин/1,73 м² – С2, незначительно сниженная, 45–59 мл/мин/1,73 м² – С3а, умеренно сниженная, 30–44 мл/мин/1,73 м² – С3б, существенно сниженная, 15–29 мл/мин/1,73 м² – С4, резко сниженная, < 15 мл/мин/1,73 м² – С5, терминальная почечная недостаточность [10].

** Классификация 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).

*** При ХБП С3б–5 необходима коррекция дозы препарата.

**** Включая пациентов с уровнями аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы как минимум в 3 (вилдаглиптин) или 2,5 (гозоглиптин) раза выше верхней референсной границы.

***** Рекомендовано соблюдение мер предосторожности при применении из-за недостаточности исследований.

***** К сильным индукторам Сур3А4 относятся рифампицин, рифабутин, дексаметазон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, к индукторам Р-гликопротеина – рифампицин, дексаметазон, морфин, зверобой продырявленный, к сильным ингибиторам Сур3А4 – итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, к ингибиторам Р-гликопротеина – амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамол, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиринолактон, сертралин, флуоксетин и др.

Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности отдельных ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в моно- и комбинированной терапии, среднее взвешенное значение

Показатель	Алоглиптин 25 мг	Вилдаглиптин 50 мг 2 раза	Линаглиптин 5 мг	Саксаглиптин 5 мг	Ситаглиптин 100 мг	Гозоглиптин 30 мг*	Эвоглиптин 5 мг
<i>В виде монотерапии</i>							
Исходный HbA1c, %	8,00	8,49	8,13	8,59	7,96	8,61	7,20
Снижение HbA1c, %	0,58	0,52	0,58	0,45	0,59	0,93	0,23
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%, %	40,0	39,0	34,0	25,0	37,0	41,0	33,3**
<i>В комбинации с метформином</i>							
Исходный HbA1c, %	7,93	7,86	8,00	8,43	8,34	8,20	7,44
Снижение HbA1c, %	1,10	1,02	0,99	1,03	1,06	1,29	0,59
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%, %	56,00	35,00	41,00	31,00	38,00	55,80	29,73**

* Открытое исследование [54].

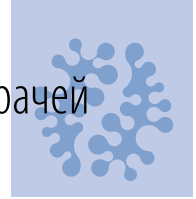
** Количество пациентов, достигших HbA1c < 6,9% [55].

сердечной недостаточности [9, 48]. Данные в отношении сердечно-сосудистой безопасности вилдаглиптина доступны благодаря проведению ретроспективного анализа результатов ряда исследований [48].

Гозоглиптин

Ингибиторы ДПП-4 являются активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов. В 2016 г. российская компания «Сатерекс» зарегистрировала гозоглиптин (Сатерекс®), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Благодаря эффективным современным технологиям полный цикл производства гозоглиптина организован в России, включая производство необходимой субстанции, что является значимым для инновационного развития российской фармакологии в области диабетологии (табл. 5) [53, 54]. К преимуществам гозоглиптина также следует отнести доступность лечения СД 2 типа [54]. Гозоглиптин – высокоселективный нековалентный иДПП-4, по химической структуре – дифторпирролидин. Избирательность гозоглиптина в отношении ДПП-4 превосходит его действие в отношении других родст-



венных ферментов, включая ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9 (см. табл. 2) [55].

Данный препарат выводится из организма преимущественно почками. Так, после приема около 77% дозы экскретируется почками, причем 48,5% – в неизменном виде, 10,5% – через кишечник, при этом значительная доля приходится на метаболиты гозоглиптина [36, 55].

Гозоглиптин отличается длительным периодом полувыведения (около 20 часов), что обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме один раз в сутки. В исследованиях *in vitro* с использованием микросомальных ферментов печени человека отмечались низкие константы связывания и ингибирования гозоглиптином CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Гозоглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку гозоглиптин не является субстратом микросомальных ферментов печени, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие его с лекарственными средствами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами микросомальных печеночных ферментов, маловероятно [36, 53].

Эффективность и безопасность гозоглиптина были подтверждены результатами клинических исследований, проведенных в России. Установлены хорошая эффективность, переносимость и безопасность препарата. Примечательно, что по эффективности и безопасности гозоглиптин сравним с зарегистрированными ранее на территории РФ зарубежными препаратами из группы иДПП-4.

Для клинической практики особый интерес могут представлять результаты многоцентрового (27 российских клинических центров) открытого рандомизированного сравнительного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности гозоглиптина и вилдаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии [51]. Необходимо отметить, что вилдаглиптин является наиболее изученным и широко применяемым иДПП-4.

Продолжительность клинического исследования составила 36 недель.

Из 299 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, включенных в исследование, 149 были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина.

Исследование предусматривало два этапа – монотерапия иДПП-4 и их комбинация с метформином.

Через 12 недель монотерапии уровень HbA1c достоверно снизился на 0,93% в группе гозоглиптина и на 1,03% в группе вилдаглиптина. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA1c продолжилось и составило -1,29% в группе гозоглиптина и метформина и -1,35% в группе вилдаглиптина и метформина по сравнению с исходными значениями (рис. 4). Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница доверительного интервала (ДИ) $< 0,4\%$), что позволило сделать вывод о сопоставимой эффектив-

ности гозоглиптина и вилдаглиптина в моно- и комбинированной терапии. Целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ по окончании 36-недельного периода достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптина и 55,4% в группе вилдаглиптина (статистически значимые различия между терапевтическими группами не обнаружены, $p = 0,74$). Таким образом, вилдаглиптин и гозоглиптин продемонстрировали значимое снижение HbA1c. По эффективности они оказались эквивалентными. Кроме того, отмечено сопоставимое снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) на этапе монотерапии. По выраженности эффекта в отношении ГПН, ППГ комбинация гозоглиптина и метформина не уступала комбинации вилдаглиптина и метформина (табл. 6).

Таблица 5. Страны производства и происхождения субстанции различных ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Торговое название препарата	Страна производства	Страна происхождения субстанции
Випидия	Ирландия	США
Галвус	Испания Россия (Санкт-Петербург)	Италия Швейцария Великобритания
Кселевия	Россия (Калуга)	Италия
Онглиз	Великобритания США	Ирландия
Сатерекс	Россия (Тюмень)	Россия (Братск)
Тражента	Германия США	Германия
Эводин	Россия (Санкт-Петербург)	Республика Корея
Янувия	Россия Нидерланды Великобритания	Италия

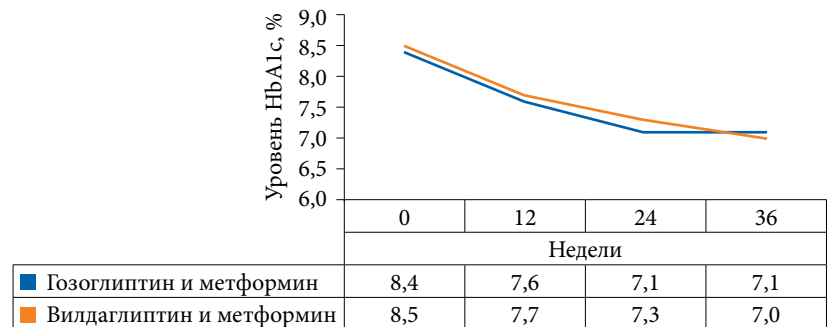


Рис. 4. Сравнительная динамика HbA1c на фоне терапии гозоглиптином и вилдаглиптином

Таблица 6. Динамики средних значений ГПН, ППГ, массы тела

Вид терапии	Динамика ГПН, ммоль/л	Динамика ППГ, ммоль/л	Динамика массы тела, кг
Монотерапия гозоглиптином	-0,70 (95% ДИ -1,044 – -0,356)	-1,05 (95% ДИ -1,335 – -0,757)	0,54 (95% ДИ -0,978 – -0,100)
Монотерапия вилдаглиптином	-0,89 (95% ДИ -1,230 – -0,549)	-1,40 (95% ДИ -1,681 – -1,116)	-0,78 (95% ДИ -1,206 – -0,355)
Комбинированная терапия гозоглиптином и метформином	-1,64 (95% ДИ -2,020 – -1,262)	-2,30 (95% ДИ -2,628 – -1,972)	-1,02 (95% ДИ -1,669 – -0,366)
Комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином	-1,62 (95% ДИ -2,004 – -1,226)	-2,51 (95% ДИ -2,846 – -2,175)	-1,35 (95% ДИ -2,022 – -0,685)

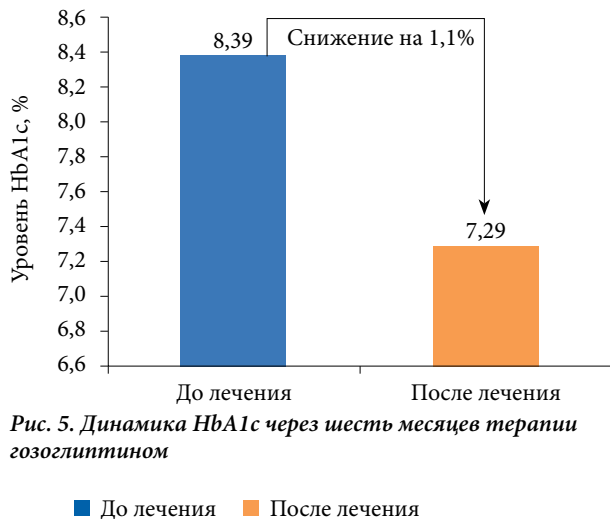


Рис. 5. Динамика HbA1c через шесть месяцев терапии гозоглиптином

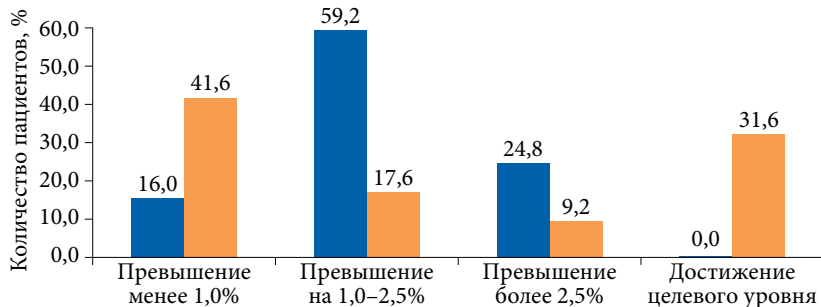


Рис. 6. Распределение пациентов по группам в зависимости от достижения или недостижения целевого уровня HbA1c до и через шесть месяцев терапии гозоглиптином

Помимо достижения гликемического контроля лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования СД 2 типа за счет коррекции других нарушений, в частности избыточного веса. В группах гозоглиптина и вилдаглиптина наблюдалось сопоставимое снижение массы тела на всех этапах исследования (см. табл. 6). В обеих группах фармакотерапии отмечена низкая частота возникновения гипогликемий. Случаев тяжелой гипогликемии не наблюдалось. Гозоглиптин и вилдаглиптин характеризовались сопоставимыми профилями безопасности и переносимости.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed., 2019 // <https://diabetesatlas.org/en/resources>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). Diabetes Res. Clin. Pract. 2016; 115: 90–95.
3. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019; 62 (1): 3–16.
4. Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., et al. Complications of diabetes 2016. J. Diabetes Res. 2016; 2016: 6989453.
5. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes, 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111–S134.
6. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (15): 1577–1589.

В наблюдательном российском исследовании ОНИКС препарат Сатерекс® назначали пациентам с СД 2 типа, не достигшим целевых показателей на фоне терапии метформином [49]. К шестому месяцу в целом улучшился гликемический контроль: ГПН снизилась на 1,63 ммоль/л, ППГ – на 2,68 ммоль/л, HbA1c – на 1,1% (рис. 5).

Результаты российского исследования ОНИКС подтвердили высокую эффективность гозоглиптина у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших монотерапию метформином (рис. 6).

Преимуществами гозоглиптина являются удобство применения, сахароснижающая эффективность, нейтральное влияние на массу тела, низкая частота гипогликемий, хороший профиль безопасности и переносимости и невысокая стоимость по сравнению с другими иДПП-4.

Гозоглиптин можно применять при ХБП С1–3а. Однако он не рекомендуется пациентам с выраженным нарушением функции печени (аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза) в связи с ограниченным опытом применения в данной популяции.

В отсутствие данных о безопасности применение гозоглиптина во время беременности противопоказано.

У пожилых пациентов не требуется коррекции дозы гозоглиптина [36].

Заключение

Диabetология – постоянно развивающаяся область медицины, что дает возможность решить главные задачи лечения СД 2 типа – достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля, снижение риска прогрессирования осложнений. Ингибиторы ДПП-4 – относительно новая группа сахароснижающих препаратов, на которую возлагаются определенные надежды.

Гозоглиптин является высокоэффективным и безопасным иДПП-4, что подтверждают результаты клинических исследований и данные клинической практики. Более широкое использование гозоглиптина на разных этапах терапии СД 2 типа позволит снизить затраты на лечение заболевания и его осложнений. ☼



7. Kengne A.P. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc. J. Afr.* 2013; 24 (9–10): 376–381.
8. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59 (11): 2298–2307.
9. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов. *Кардиология.* 2019; 59 (7): 76–83.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
11. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143.
12. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
13. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet. Med.* 2016; 33 (6): 718–722.
14. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (6): 427–438.
15. Vilsboll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004; 47 (3): 357–366.
16. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27 (4): 740–756.
17. Lee Y.S., Lee C.C., Choung J.S., et al. Glucagon-like peptide 1 increases β -cell regeneration by promoting α - to β -cell transdifferentiation. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2601–2614.
18. Wideman R.D., Kieffer T.J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a regulator of beta cell function and fate. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36 (11–12): 782–786.
19. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998; 47 (11): 1663–1170.
20. Deacon C.F. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 80.
21. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S., et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019; 56 (6): 605–617.
22. Patel B.D., Ghate M.D. Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2014; 74: 574–605.
23. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr. Rev.* 2014; 35 (6): 992–1019.
24. Trzaskalski N.A., Fadzeyeva E., Mulvihill E.E. Dipeptidyl peptidase-4 at the interface between inflammation and metabolism. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2020; 13: 1179551420912972.
25. Zilleßen P., Celner J., Kretschmann A., et al. Metabolic role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in primary human (pre) adipocytes. *Sci. Rep.* 2016; 17 (6): 23074.
26. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br. J. Cardiol.* 2017; 24 (1).
27. 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; 2015: 806979.
28. Lim S.W., Jin J.Z., Jin L., et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes after transplantation. *Korean J. Intern. Med.* 2015; 30 (6): 759–770.
29. 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; 52 (3): 741–750.
30. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (11): 1681–1685.
31. Davis T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (10): 891–899.
32. Ceriello A., Sportiello L., Rafaniello C., Rossi F. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): S57–S68.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Випидия. ЛП-002644 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галвус. ЛП-008119/08 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земигло. ЛП-005247-111218 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс. ЛП-003598-191118 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. ЛП-001430 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза. ЛП-008697/10 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.



39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Янувия. ЛП-003200/07 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин. ЛП-005584-130619 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
41. 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; 40 (5): 339–353.
42. 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; 42 (10): 999–1024.
43. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (25): 24–48.
44. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (4): 333–347.
45. 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; 5 (1): 1–41.
46. 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; 8 (2): 251–273.
47. 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; 105 (5): 1213–1223.
48. Subrahmanyam N.A., Koshy R.M., Jacob K., Pappachan J.M. Efficacy and cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors. *Curr. Drug Saf.* 2021; 16 (2): 154–164.
49. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021; 10 (1): 62–69.
50. 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; 12 (10): 566–592.
51. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (1): 89–96.
52. 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; 19 (5): 654–663.
53. Аметов А.С. Инструментом импортозамещения должен стать государственный регистр сахарного диабета. *Ремедиум.* 2018; 11: 25–28.
54. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
55. 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; 21 (35): 4013–4045.

The Practice of Hypoglycemic Therapy: Choosing the Optimal Drug from the Group of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.V. Shinkin¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Yelena V. Biryukova, lena@obsudim.ru

Effective treatment of type 2 diabetes mellitus is an important task of modern medicine. Recently, the possibilities of hypoglycemic therapy have significantly expanded, due to the continuous development of diabetology, the deepening of ideas about the pathophysiology of the disease. In particular, the importance of the incretin system in glucose homeostasis and incretin-directed therapy is discussed. Drugs with incretin activity include dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (iDPP-4). Several DPP-4 inhibitors have been registered in the Russian Federation: alogliptin, vildagliptin, hemigliptin, gozogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, evogliptin.

The article presents the results of clinical studies of the efficacy and safety of iDPP-4. Special emphasis is placed on choosing the optimal drug from the iDPP-4 group.

The introduction of a new Russian drug from the iDPP-4 group to the pharmaceutical market will provide patients with type 2 diabetes with modern, effective and affordable treatment.

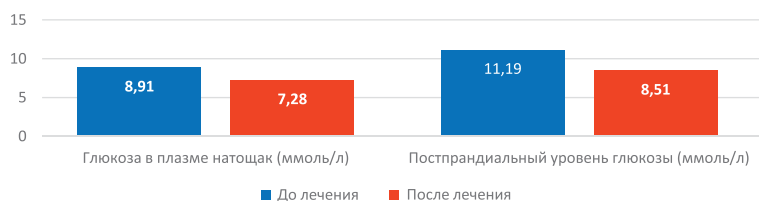
Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glycated hemoglobin, hypoglycemia, gosogliptin

ОТКРЫТОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ САТЕРЕКСА (ОНИКС)*

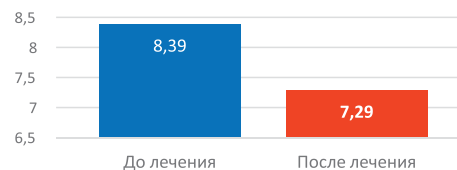


КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САТЕРЕКСОМ 30 МГ И МЕТФОРМИНОМ В ДОЗИРОВКЕ ДО 3000 МГ/СУТ

Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)



Гликированный гемоглобин %



ВЫВОДЫ:

Использование Сатерекса позволило достичь снижения уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) на **1,63 ммоль/л**, постприандиального уровня глюкозы на **2,68 ммоль/л** и значения гликированного гемоглобина на **1,1%**.

Добавление Сатерекса к терапии метформинотом хорошо переносится и несет минимальный риск развития гипогликемии.

По итогам 6 месячной терапии **31,6%** пациентов достигли целевого уровня гликированного гемоглобина, у **41,6%** превышение было менее **1%**.

Сатерекс может быть рекомендован в комбинированной терапии СД2 совместно с метформинотом.

*Опыт применения российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. Черникова Н.А., Аметов А.С. Эндокринология: новости, мнения, обучение. Том 10, №1, 2021

Адрес завода:

ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км. Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com

Официальный дистрибьютор:

ООО «Примафарм» 123182, Россия, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, эт. 4. Тел.: +7 (495) 136-42-90, info@primapharm.ru