



Ингибиторы ДПП-4 в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на раннюю комбинированную патогенетическую терапию

Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Современная стратегия ведения больных сахарным диабетом 2 типа основана на общем управлении факторами риска с учетом персонализированного подхода к каждому пациенту. Приоритетом в достижении долгосрочного гликемического контроля является ранняя комбинированная сахароснижающая терапия. Ведущее место во всех действующих рекомендациях по ведению сахарного диабета 2 типа занимают препараты класса ингибиторов ДПП-4. Комбинация ингибиторов ДПП-4 с метформином может способствовать сохранению инсулин-продуцирующей функции и улучшению контроля гликемии и, соответственно, замедлению прогрессирования сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Препарат гозоглиптин (Сатерекс®) является первым оригинальным глиптином, полный цикл производства которого осуществляется на территории Российской Федерации. Гозоглиптин может быть рекомендован пациентам с дебюта сахарного диабета 2 типа как в комбинации с метформином, так и в монотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ДПП-4, гозоглиптин, метформин, Сатерекс®.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Ингибиторы ДПП-4 в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на раннюю комбинированную патогенетическую терапию. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 22–29. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-03



DPP-4 inhibitors in modern algorithms for the management of type 2 diabetes mellitus: focus on early combined pathogenetic therapy

Demidova T.Yu., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The modern management strategy for patients with type 2 diabetes mellitus is based on the general management of risk factors, taking into account a personalized approach to each patient. Early combined hypoglycemic therapy is a priority in achieving long-term glycemic control. The leading place in all current recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus is occupied by drugs of the DPP-4 inhibitor class. The combination of DPP-4 inhibitors with metformin can help preserve insulin-producing function and improve glycemic control, and, accordingly, slow the progression of type 2 diabetes mellitus and its complications. The drug gozogliptin (Saterex®) is the first original gliptin, the full production cycle of which in Russia. Gozogliptin can be recommended for patients with the onset of type 2 diabetes mellitus both in combination with metformin and in monotherapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, gozogliptin, metformin, Saterex®.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O. DPP-4 inhibitors in modern algorithms for the management of type 2 diabetes mellitus: focus on early combined pathogenetic therapy. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 22–29. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-03

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает ключевые позиции в структуре основных причин инвалидизации и смертности населения во всем мире, являясь ведущей причиной развития слепоты, хронической болезни почек (ХБП), инсульта, ампутаций нижних конечностей, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [1]. Распространенность данной патологии стремительно растет, опережая глобальные прогнозы большинства профессиональных сообществ. Так,

по данным Международной федерации диабета (IDF), в 2017 г. в мире насчитывался 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет) с диабетом, а к 2045 г. ожидалось увеличение числа больных до 693 млн [2]. Однако уже в 2021 г. были опубликованы данные, согласно которым общее число людей с СД только в возрасте от 20 до 79 лет — 537 млн, а предполагаемая цифра больных к 2045 г. уже составила 783 млн человек [3]. Преимущественную долю всех случаев СД во всем мире составляют больные СД2 типа (СД2). В нашей стране общая

численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете к 2023 г., по данным Федерального регистра СД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), более 92% из которых имеют СД2. Причем темпы прироста также наиболее высокие именно при СД2: если при СД1 за период с 2010 по 2022 г. динамика распространенности составила от 146,0 до 191,0/100 тыс. населения, то при СД2 этот показатель увеличился более чем в 10 раз, с 2036,2 до 3158,8/100 тыс. населения [4], что определяет СД2 как сохраняющуюся тяжелую угрозу современной медицины, которая ложится тяжелым бременем на системы здравоохранения разных стран.

Несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии СД2, глобальная задача снижения инвалидизации и высокой смертности пациентов с диабетом все еще остается нерешенной. Результаты проведенных исследований подчеркивают важность ранней диагностики и своевременного начала терапии СД2 с целью предотвращения хронических диабетических осложнений и улучшения качества жизни пациентов. Особое внимание сегодня уделяется индивидуальному подходу к лечению СД2 с учетом возраста, наличия сопутствующих заболеваний, образа жизни пациента, его предпочтений, а также фармакокинетических и фармакодинамических особенностей применяемых препаратов. Причем все больше данных говорят о том, что необходимой для достижения и поддержания гликемического контроля является комбинированная терапия различными классами сахароснижающих препаратов.

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии при СД2

На сегодняшний день разработано множество национальных и международных руководств для стандартизации комплексного управления СД2. В основе терапевтического ведения СД2 лежит изменение образа жизни в сочетании с применением одного или нескольких сахароснижающих препаратов. А приоритетом стал не просто гликемический контроль как таковой, а общее управление факторами риска и индивидуализация терапевтических целей. Помимо этого, важной характеристикой, требуемой от сахароснижающей терапии, является высокий профиль безопасности препаратов.

Классическая стратегия ведения пациентов с СД2 долгое время строилась на том, что в дополнение к рекомендациям по коррекции питания и расширению физической активности предполагается начинать фармакотерапию с метформина, и если гликемическая цель (обычно устанавливаемая по концентрации гликозилированного гемоглобина ниже 7 или 6,5%) не достигается, то добавляется второй агент с другим механизмом действия. То есть интенсификация терапии предполагает постепенное добавление других сахароснижающих препаратов в зависимости от достигнутого гликемического контроля, наличия побочных эффектов и индивидуальных потребностей пациента. При выборе препарата для интенсификации учитыва-

ется механизм действия, профиль безопасности, взаимодействие с другими препаратами и доступность для пациента. Согласно действующим в нашей стране Алгоритмам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом, в рамках индивидуализации ведения большое внимание уделяется определению доминирующей клинической проблемы пациента еще на старте терапии СД2 [8]. Так, при наличии у пациента атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или высокого риска их развития рекомендовано назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) с доказанными преимуществами для данной популяции пациентов. А при наличии у больного хронической сердечной недостаточности (ХСН) к терапии необходимо добавить препарат из группы иНГЛТ-2. Если у пациента выявлена хроническая болезнь почек (ХБП), терапия также должна включать препараты с нефропротективными возможностями, к которым относят также иНГЛТ-2 и арГПП-1 [5–8].

В то же время значительная часть пациентов в дебюте развития СД2 не имеет отягощенного фона, в связи с чем основной акцент при подборе терапии переносится на безопасность и доступность препаратов при достаточной сахароснижающей активности. В данном контексте ведущее место занимают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), используемые обычно во второй линии фармакотерапии СД2 в дополнение к метформину.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) представляют собой безопасный класс пероральных противодиабетических средств, клинический опыт использования которых начался с 2006 г. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что данный класс сахароснижающих препаратов является приоритетным не только с точки зрения обеспечения безопасности, но и высокой эффективности и доступности терапии [5, 9]. Типичным примером, когда может рассматриваться назначение иДПП-4, может быть дебют СД2 при отсутствии у пациента ассоциированных ССЗ и ХБП.

Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие значимых кардио- и нефропротективных возможностей, в реальной клинической практике иДПП-4 являются самыми часто назначаемыми препаратами среди всех инновационных групп ССП, по данным Федерального регистра больных с сахарным диабетом. Так, за период с 2010 г. по 2022 г. среди новых классов ССП отмечается наиболее заметно увеличение доли ингибиторов иДПП-4 — до 13,3%, иНГЛТ-2 — до 8,7%, доля арГПП-1 составляет 1,0% терапии. В то время как частота назначения традиционных ССП (препаратов сульфонилмочевины) снизилась на 25,8% (с 69,0 до 43,2%). В большинстве случаев иДПП-4 назначались в рамках комбинированной терапии, в большинстве случаев с метформином, и редко — лишь в 3,2% случаев — в монотерапии [10].

Ранняя комбинированная терапия в ведении пациентов с СД2

Несмотря на большой опыт применения классической стратегии постепенной интенсификации сахароснижающей терапии, за последние несколько лет в подходах к лечению диабета произошли важные изменения. Множество современных данных продемонстрировало более высокую эффективность ранней комбинированной терапии в поддержании гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания. Потребность в сахароснижающей терапии, направленной одновременно на разные звенья патогенеза заболевания, обусловлена сложным механизмом развития СД2. При этом основные патофизиологические звенья заболевания связаны со снижением инсулин-продуцирующей функции поджелудочной железы на фоне снижения чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Преимущество комбинированной сахароснижающей терапии на ранних стадиях заболевания систематически стало подчеркиваться в современных практических руководствах большинства профессиональных диабетологических сообществ. Так, согласно отечественным Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с СД2, а также последним Стандартам оказания помощи Американской диабетической ассоциации 2023 и 2024 гг., рассмотреть назначение комбинированной терапии для большинства пациентов предлагается уже в дебюте заболевания [11–13]. При этом целесообразно использование препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза заболевания.

Базовая терапия первой линии основана на использовании метформина, основное действие которого заключается в подавлении глюконеогенеза в печени и улучшении чувствительности к инсулину в периферических тканях. Метформин также оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, способствуя снижению уровня триглицеридов и повышению уровня холестерина высокой плотности.

В качестве противодиабетических средств второй линии, комбинируемых с метформином, несмотря на повышенное внимание к ингибиторам НГЛТ-2 и агонистам рецепторов ГПП-1 ввиду их доказанных кардиоренальных преимуществ, значительной остается роль ингибиторов ДПП-4 из-за их доступности, благоприятного профиля эффективности и переносимости. Ингибирование ДПП-4 увеличивает концентрацию ГПП-1, что приводит к усиленной секреции инсулина и снижению уровня глюкозы в крови. В целом ингибиторы ДПП-4 вызывают клинически значимое снижение уровня глюкозы в крови, имеют низкий риск гипогликемии и нейтрально влияют на массу тела [11, 14]. При этом ингибиторы ДПП-4 могут рассматриваться не только в рамках двойной комбинации с метформином, но и при необходимости использования трехкомпонентной терапии с добавле-

нием иНГЛТ-2 или в сочетании с базальной инсулино-терапией [1, 14].

Таким образом, так как в прогрессировании СД2 ключевую роль играет снижение функциональных резервов β -клеток на фоне инсулинорезистентности или без нее, назначение комбинированной терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 является патогенетически обоснованным. Комбинация метформина с ингибиторами ДПП-4 позволяет, с одной стороны, влиять на выработку глюкозы в печени и улучшать чувствительность к инсулину в печени и мышцах, а с другой — путем поддержания концентрации эндогенного ГПП-1 стимулировать секрецию инсулина и подавлять секрецию глюкагона. Более того, имеются данные о том, что метформин также повышает уровень ГПП-1, что определяет их синергетический эффект при сочетании с ингибиторами ДПП-4 [5].

Физиологическое и практическое обоснование выбора ингибиторов ДПП-4 в комбинированной терапии СД2

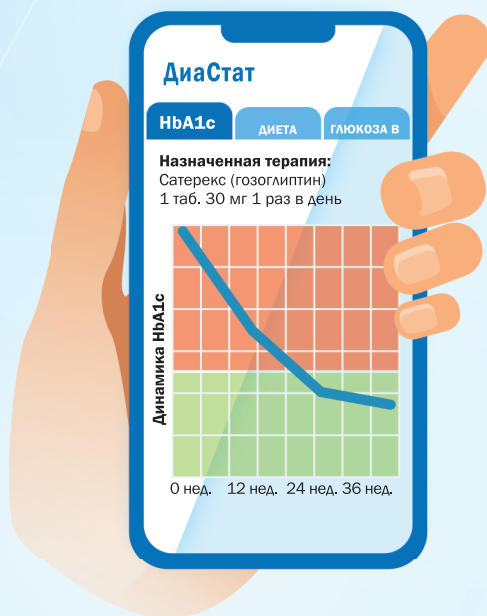
Понимание функционирования инкретиновой оси и роли ее дефекта в развитии углеводных нарушений привело к значительным успехам в терапии пациентов с диабетом. Известно, что при СД2 наблюдается снижение секреции ГПП-1, что частично объясняет нарушение «инкретинового эффекта» у пациентов с диабетом. ГПП-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, активирует биосинтез инсулина и транскрипцию ответственных генов, подавляет секрецию глюкагона, а также обладает рядом важных внепанкреатических эффектов. Возможность предотвращения инактивации ГПП-1 стала рассматриваться в качестве новой мишени в контроле СД2 [16, 17]. Ингибируя фермент ДПП-4, который отвечает за деградацию инкретиновых гормонов, препараты данного класса предотвращают протеолитический распад и снижение активности ГПП-1 и ГИП (рис. 1).

Следовательно, использование ингибиторов ДПП-4 сопровождается поддержанием физиологической концентрации ГПП-1 в организме и его инсулинотропного действия. Ингибиторы ДПП-4 снижают активность фермента в сыворотке более чем на 80%, что приводит к удвоению концентрации интактного, биологически активного ГПП-1 наряду со значительным снижением постпрандиального уровня глюкозы. Таким образом, можно отметить, что как таковой механизм действия иДПП-4 не является гипогликемическим, а, скорее, его можно описать как антигипергликемический. При этом ингибиторы ДПП-4 не увеличивают риск гипогликемии, что является серьезным преимуществом для класса сахароснижающих препаратов. Низкий риск гипогликемии обусловлен тем, что нативный ГПП-1, действие которого продлевается ингибиторами ДПП-4, глюкозозависимо стимулирует секрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы [9].

САТЕРЕКС®

ГОЗОГЛИПТИН

РОССИЙСКИЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4
ДЛЯ РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СД2



Длительный контроль
гликемии¹



Низкий риск развития
гипогликемии¹



Потенциально
протективный эффект
функции β -клеток¹



Применение 1 раз в день¹

Показания к применению препарата САТЕРЕКС®¹

Препарат **САТЕРЕКС®** показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения сахарного диабета 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- **в качестве монотерапии** в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказанием к применению метформина;
- **в комбинации с метформином** в качестве стартовой терапии, или когда диетотерапия и физические упражнения в сочетании с монотерапией метформином или монотерапией гозоглиптином не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **для улучшения гликемического контроля в комбинации с производными сульфонилмочевины**, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией производными сульфонилмочевины не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без метформина)** в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.



Новая инструкция по медицинскому
применению препарата САТЕРЕКС®¹

Отсканируйте
QR-код



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Адрес производителя:

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

1. Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Сатерекс
ЛП-№ (001305)-(РГ-RU) от 30.07.2024 г.

СД 2 — сахарный диабет 2 типа
иДПП — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа



10.10.2024

Если Вам стало известно о нежелательных явлениях, возникших в процессе применения препаратов компании «Фармасинтез», заполните специальную электронную форму сообщения, представленную на сайте (<https://pharmasyntez.com/about/quality/report>), или позвоните в Службу Фармаконадзора Фармасинтез по бесплатному телефону 8 (800) 100-15-50 круглосуточно.

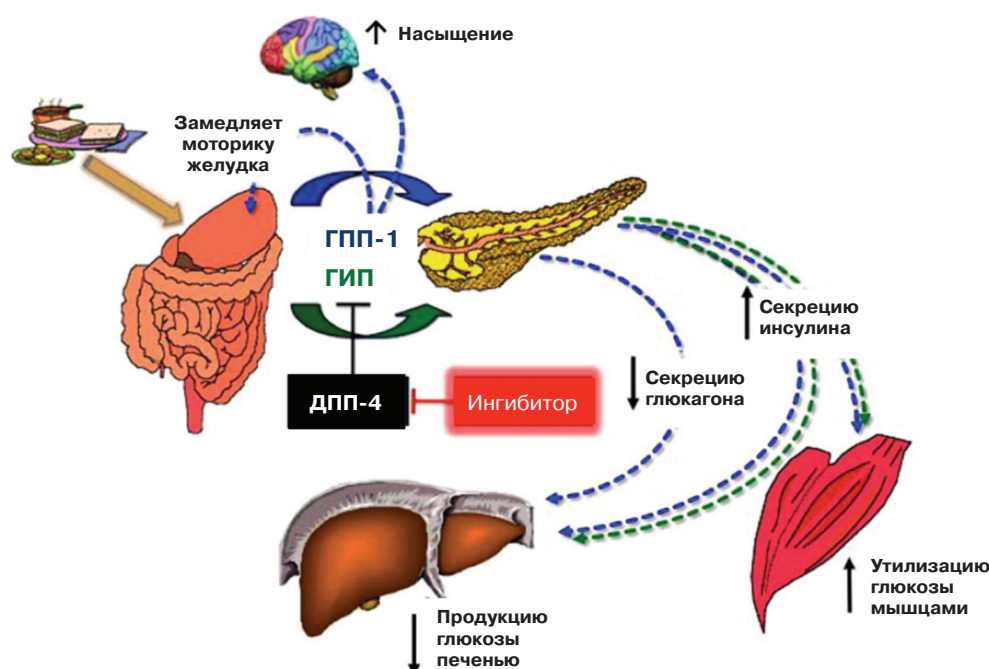


Рисунок 1. Физиологическое действие ингибиторов ДПП-4. Адаптировано из [18]

Патогенетическое обоснование современного подхода раннего назначения комбинированной терапии, включающей иДПП-4, в наибольшей степени основано на результатах исследования VERIFY на примере вилдаглиптина. В исследовании VERIFY была продемонстрирована эффективность данного класса в отношении достижения и стойкого поддержания гликемического контроля в целевом диапазоне у пациентов с СД2 с небольшой продолжительностью заболевания. Это может объясняться протективным влиянием на бета-клетки ПЖЖ и, таким образом, замедлением прогрессирования заболевания [19].

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 реальной практике. 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. Сердечно-сосудистая безопасность большинства препаратов данного класса была продемонстрирована в ходе известных крупномасштабных исследований, таких как CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, TECOS [20–24]. Более того, в одной из работ продемонстрировано, что прием иДПП-4 ассоциирован со снижением долгосрочного сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [25]. Единственным препаратом данного класса, продемонстрировавшим неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, стал препарат саксаглиптин, который в исследовании SAVOR-TIMI [26]

сопровождался статистически значимым повышением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим ХСН является противопоказанной к использованию препарата.

Согласно ряду действующих практических руководств, включая руководство Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) 2023 г., комбинированная терапия двумя препаратами может потребоваться, если исходный уровень гликированного гемоглобина составляет $>7,5\%$, а для тех, а при его значении $>9\%$ или на $1,5\%$ выше целевого, следует одновременно начать два или три антигипергликемических препарата [27]. Однако данные объединенного анализа различных исследований иДПП-4, включая VERIFY, демонстрируют, что в среднем скорость потери β -клеток у пациентов с СД2, не получавших лечение, в первые 3,8 года в два раза выше, чем в последующие годы. В связи с чем для использования преимуществ секреции и активности эндогенного инсулина необходимо инициировать интенсивную терапию СД2 еще на этапе, когда гликированный гемоглобин составляет менее $7,0\%$. На этом этапе особенно необходима терапия, направленная на сохранение инсулин-секреторной функции β -клеток. Поэтому в большинстве случаев приоритетной сегодня признана стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4. В работе Montvida O. и соавт. было установлено, что комбинация метформина и иДПП-4 сопровождалась большей длительностью терапии до инициации инсулина по сравнению с некоторыми другими классами ССП, в частности, производными сульфонилмочевины [28].

В последующем по аналогии с вилдаглиптином другие препараты данного класса также подтвердили и закрепили за собой приоритетное место в схемах ранней комбинированной сахароснижающей терапии.

Первый российский оригинальный ингибитор ДПП-4 полного технологического цикла производства

иДПП-4 является на сегодняшний день самым широко представленным классом сахароснижающих препаратов, что подтверждает востребованность в этой группе в схемах ведения пациентов с СД2 во всем мире. В России на сегодняшний день зарегистрировано несколько препаратов класса иДПП-4, такие как алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин. При этом, несмотря на единый механизм действия, различия в химической структуре различных ингибиторов ДПП-4 влияют на их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Поэтому перед врачами нередко встает вопрос выбора оптимального препарата внутри группы с целью обеспечения пациентов с СД2 не только современным и эффективным, но и, что не менее важно, доступным лечением.

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. Эффективность в достижении гликемического контроля колеблется среди различных ингибиторов ДПП-4, обеспечивая в среднем снижение гликозилированного гемоглобина от -0,5 до -1,0% при использовании в качестве монотерапии. При этом большинство иДПП-4 обладают достаточно высокой биодоступностью при приеме внутрь независимо от приема пищи, а также являются высокоселективными в отношении ДПП-4 (алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин).

В 2016 г. в России зарегистрирован первый оригинальный глиптин полного цикла производства — препарат гозоглиптин (Сатерекс®), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Внедрению гозоглиптина в клиническую практику предшествовало крупномасштабное клиническое исследование, направленное на сопоставлении его возможностей с эталонным по доказательной базе вилдаглиптином в ведении больных СД2. Так, в 2013 г. в 27 российских клинических центрах стартовало исследование 3-й фазы SRX-1374-02 «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности гозоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом

2-го типа, ранее не получавших лекарственной терапии». В нем приняли участие 299 пациентов, 149 из которых были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 — в группу вилдаглиптина. На первом этапе пациенты получали терапию одним из исследуемых препаратов в течение 12 нед. Затем решался вопрос о продолжении монотерапии или о добавлении метформина для лечения в течение последующих 24 нед. Титрация доз исследуемых препаратов и добавление метформина проводилось на основании показателей гликемии. В 2016 г. были опубликованы результаты, подтвердившие сопоставимую эффективность сравниваемых препаратов. Так, через 12 нед. 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 гозоглиптин + метформин и -1,35% в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходными значениями. Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница ДИ $< 0,4\%$), что позволило сделать вывод о том, что гозоглиптин не уступает вилдаглиптину по эффективности и безопасности. В группе терапии гозоглиптином в режиме монотерапии целевого уровня HbA1c $< 7\%$ добились 41,0% пациентов, а при изучении комбинации с метформином данная доля составила 56,4%. Пациенты в группе монотерапии вилдаглиптином достигли целевого уровня HbA1c в 44,5%, а в комбинации с метформином — в 55,4%, что продемонстрировало высокую эффективность отечественного иДПП-4 [29]. По частоте гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином. На этапе монотерапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,7%, а в группе вилдаглиптина 7,3% ($p > 0,05$). На этапе комбинированной терапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,1%, а в группе вилдаглиптина 10,5% ($p = 0,065$). Тяжелых гипогликемий в исследовании зарегистрировано не было.

В наблюдательном исследовании ОНИКС (открытое наблюдательное исследование клинической эффективности Сатерекса®) с участием 1231 пациента с СД2, также была продемонстрирована эффективность и безопасность гозоглиптина в комбинированной терапии СД2. Использование гозоглиптина в комбинации с метформином позволило достичь значимого улучшения показателей углеводного обмена, а именно снижения уровня глюкозы в плазме натощак на 1,63 ммоль/л, постпрандиального уровня глюкозы на 2,68 ммоль/л, уровня HbA1c на 1,1%. На фоне 2-компонентной терапии 31,6% пациентов достигли целевого уровня HbA1c, кроме того, резко сократилось количество пациентов с выраженной и умеренной декомпенсацией углеводного обмена к 6-му

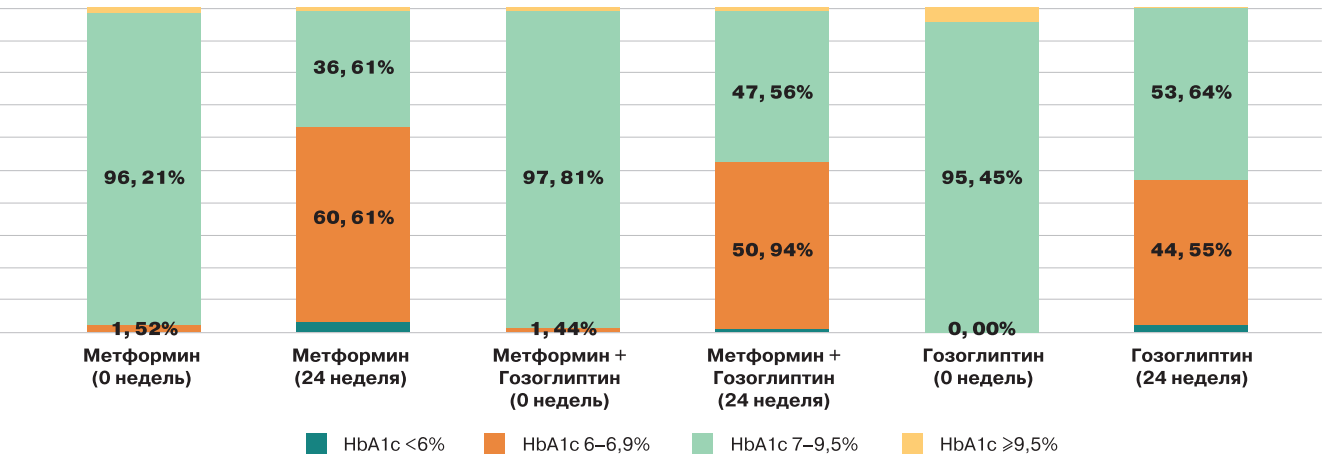


Рисунок 2. Изменение доли пациентов по диапазонам HbA1c на терапии метформином, гозоглиптином или их комбинации исходно и через 24 нед. лечения [31]

месяцу терапии на фоне хорошей переносимости с минимальным риском развития гипогликемии [30].

Еще одним масштабным отечественным исследованием, оценивающим возможности гозоглиптина, является исследование ПАЛИТРА, результаты которого опубликованы в 2024 г. В нем приняли участие 5741 пациент с СД2, получавших препараты метформин, гозоглиптин или их комбинацию. Оценивались возможности терапии гозоглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином в условиях обычной клинической практики без дополнительных специфических вмешательств в рамках наблюдения. Установлено, что уровень гликированного гемоглобина к 24 нед. сопоставимо снизился во всех трех группах (~1%). Около половины всех включенных пациентов с СД2 (49,6%) достигли целевого уровня HbA1c (<7,0%). Доля пациентов с уровнем HbA1c менее 7,0% составила 61,0% в группе, принимавшей метформин, и 47,75 и 47,2% в группах, получавших гозоглиптин и двойную комбинацию метформин/гозоглиптин соответственно (рис. 2). При этом частота эпизодов гипогликемий была очень низкой на протяжении всего периода наблюдения [31].

Полученные данные подтвердили безопасность, эффективность и приверженность терапии с использованием гозоглиптина в реальной клинической практике у 5741 пациента.

Таким образом, российский оригинальный препарат Сатерекс® (гозоглиптин) показал высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях, включающих около 8000 пациентов, и может быть рекомендован с дебюта СД2.

Полный технологический цикл производства препарата Сатерекс®, начиная с синтеза активной фарма-

цевтической субстанции, осуществляется на территории Российской Федерации, что обеспечивает доступность лечения пациентов с СД2 и технологический суверенитет страны.

Заключение

Снижение качества жизни и высокая смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль. В связи с чем вопросы совершенствования подходов к ведению больных данной патологией не просто не теряют актуальности, но и становятся все более значимыми в условиях развивающихся сегодня возможностей. Современные практические руководства фокусируются на персонализированном подходе в лечении диабета, направленном на достижение индивидуальных целей лечения, контроль гликемии, управление весом, профилактику сопутствующих заболеваний и снижение риска гипогликемии. Внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, включая препараты инкретинового ряда, глобально изменили подходы к лечению СД2. Основными признанными преимуществами иДПП-4 на сегодняшний день является высокая безопасность и эффективность, наличие фиксированных комбинаций с метформином и препаратами других групп, а также потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток поджелудочной железы. Взаимодополняющее действие гозоглиптина и метформина обеспечивает существенное улучшение контроля гликемии и может быть рекомендовано в качестве стартовой комбинированной терапии для большинства пациентов с дебютом СД2.

Литература/References

1. World Health Organization. Diabetes. In: World Health Organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.

3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF

Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет.

- 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
5. Kalra S, Bhattacharya S, Dhingra A, Das S, Kapoor N, Shaikh S, et al. Expert Consensus on Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Based Therapies in the Modern Era of Type 2 Diabetes Mellitus Management in India. *Cureus*. 2024 Jun 5;16(6):e61766. doi: 10.7759/cureus.61766.
 6. Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized Type 2 Diabetes Management: An Update on Recent Advances and Recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Feb 4;15:281–295. doi: 10.2147/DMSO.S331654.
 7. Grant RW, Wexler DJ. Personalized medicine in Type 2 diabetes: what does the future hold? *Diabetes Manag (Lond)*. 2012 May;2(3):199–204. doi: 10.2217/dmt.12.15.
 8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
 9. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment. *World J Diabetes*. 2022 Feb 15;13(2):85–96. doi: 10.4239/wjd.v13.i2.85.
 10. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. В кн.: Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М.: 2022.
 11. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2.
 12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140–S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
 13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158–S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
 14. Singh AK, Singh R. Relook at DPP-4 inhibitors in the era of SGLT-2 inhibitors. *World J Diabetes*. 2022 Jun 15;13(6):466–470. doi: 10.4239/wjd.v13.i6.466.
 15. Del Prato S, Rosenstock J, Garcia-Sanchez R, Iqbal N, Hansen L, Johnsson E, Chen H, Mathieu C. Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on vs sequential add-on to metformin and of triple vs dual therapy with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1542–1546.
 16. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998;47:1663–1670. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1663.
 17. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Clinical data and clinical implications. *Diabetes Care*. 2007;30:1344–1350. doi: 10.2337/dc07-0233.
 18. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Apr;9(2):109–16. doi: 10.1177/1479164111436236.
 19. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
 20. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
 21. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–361. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
 22. Rosenstock J., Kahn S.E., Johansen O.E., Zinman B., Espeland M.A., Woerle H.J. et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial // *JAMA*. 2019. Vol. 322, N 12. P. 1155–1166. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
 23. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C.B. et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
 24. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
 25. Chikata Y., Iwata H., Miyosawa K., Koike T., Yasuda H., Funamizu T., Doi S., Endo H., Wada H., Naito R., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors reduced long-term cardiovascular risk in diabetic patients after percutaneous coronary intervention via insulin-like growth factor-1 axis. *Sci. Rep*. 2022;12:5129. doi: 10.1038/s41598-022-09059-2.
 26. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
 27. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305–340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
 28. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):69–78. doi: 10.2337/dc17-1414.
 29. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. 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. <https://doi.org/10.14341/DM7233>
 30. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 1. С. 62–69. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69>
 31. Шестакова М.В., Бирюкова Е.В. Практическое применение российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина в масштабном наблюдательном исследовании «Палитра». *Сахарный диабет*. 2024;27(4):347–356. <https://doi.org/10.14341/DM13193>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Ушанова Фатима Омариевна** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 29.06.2024. Рецензия получена 11.09.2024. Принята к публикации 25.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

***Fatima O. Ushanova** — C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; E-mail: fati_2526@mail.ru ORCID iD 0000-0001-5512-6899.

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 29.06.2024. Revision Received: 11.09.2024. Accepted: 25.09.2024.