



Новые грани мультиорганной эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) представляют собой относительно новый класс сахароснижающих препаратов, отличающийся благоприятным профилем безопасности и нейтральным влиянием на массу тела. Они характеризуются низкой частотой побочных эффектов и хорошей переносимостью, в том числе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Доклинические и клинические исследования выявили у этих препаратов широкий спектр плейотропных эффектов, затрагивающих сердечно-сосудистую, центральную нервную систему и другие органы. Одним из ключевых механизмов, объясняющих кардиопротекторные свойства иДПП-4, считается их противовоспалительное действие, которое ассоциируется со снижением системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и отдельные провоспалительные интерлейкины, что потенциально создает условия для снижения риска атерогенеза и его осложнений. Помимо этого, иДПП-4 улучшают функцию эндотелия за счет повышения биодоступности оксида азота и уменьшения адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, способствуя вазодилатации и снижению вероятности сосудистых осложнений. В обзоре представлены основные сведения об иДПП-4, рассмотрены клинические перспективы их применения и обоснованы преимущества комбинированной терапии, а также основные плейотропные эффекты этих лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы и головного мозга.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, нейропротекция.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые грани мультиорганной эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 47–58. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-11

New facets of the multiorgan effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are a relatively new class of sugar-lowering drugs characterized by a favorable safety profile and a neutral effect on body weight. They are characterized by low incidence of side effects and good tolerability, even in patients with end-stage chronic kidney disease. Preclinical and clinical studies have shown that these drugs have a wide range of pleiotropic effects on the cardiovascular and central nervous systems, and other organs. One key mechanism explaining the cardioprotective properties of DPP-4 inhibitors is their anti-inflammatory effect. The use of these drugs has been associated with decreased systemic markers of inflammation such as C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines, potentially reducing the risk of atherosclerosis and its complications. In addition, DPP-4 inhibitors improve endothelial function by increasing the bioavailability of nitric oxide and reducing the adhesion of leukocytes to the vascular wall, which contributes to vasodilation and reduces the likelihood of vascular complications. This review provides basic information about DPP-4 inhibitors, examines the clinical prospects for its use, and substantiates the benefits of combination therapy as well as the main pleiotropic effects on the cardiovascular system and brain.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, neuroprotection.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya. New facets of the multiorgan effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 47–58. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-11

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу тяжелых, гетерогенных хронических заболеваний, которые характеризуются высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений со стороны различных органов и систем, включая поражение глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой системы,

что часто приводит к тяжелой инвалидизации у лиц молодого возраста. СД является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний: он поражает значительную часть населения (среди лиц старше 65 лет частота его встречаемости превышает 25%) и входит в десятку ведущих причин смертности в мире [1]. По данным Международной федерации

диабета (IDF Atlas, 11-й выпуск, 2025), общее количество пациентов с СД в мире оценивается примерно в 588,7 млн. человек, при этом у порядка 40% диагноз остается неустановленным или диагностируется несвоевременно. Значительная часть населения земли (более 1 млрд человек) имеет ранние нарушения углеводного обмена, такие как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и/или нарушенная гликемия натощак (НГН). По данным за 2024 г., СД стал причиной смерти 3,4 млн человек, что эквивалентно одной смерти каждые 8 сек. [2]. Таким образом, высокая распространенность диабета и его осложнений, а также значительное влияние на смертность населения диктуют необходимость совершенствования подходов к ведению соответствующих пациентов, в частности, ранней интенсификации терапии, направленной на улучшение долгосрочного прогноза и продолжительности жизни.

Ранняя интенсификация лечения сахарного диабета 2 типа

Несмотря на значительные достижения в разработке различных антидиабетических препаратов и постоянное совершенствование клинических рекомендаций по ведению пациентов с СД, существенная доля больных по-прежнему не достигает целевых показателей углеводного обмена. К числу наиболее значимых причин недостаточной компенсации СД относят неадекватную титрацию доз сахароснижающих препаратов, низкую приверженность пациентов к регулярным медицинским осмотрам, соблюдению назначеннего лечения и модификации образа жизни, а также социально-экономические барьеры. Традиционно лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) основывалось на поэтапном подходе, предполагающем следующие шаги: при уровне гликемированного гемоглобина (HbA1c) менее 1,0% от целевого значения лечение начинали с монотерапии метформином, в последующем добавлением другие сахароснижающие препаратов при недостижении целевых показателей HbA1c; при более высоких значениях HbA1c рассматривалась комбинированная сахароснижающая терапия [3]. Однако в настоящее время эта концепция все чаще подвергается пересмотру в связи с появлением новых данных, свидетельствующих о том, что раннее назначение комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 служит более эффективной стратегией долгосрочного управления заболеванием. Такой подход дает возможность достичь более быстрого и значимого снижения гликемии, улучшить функцию β -клеток поджелудочной железы, замедлить прогрессирующую дисфункцию этих клеток и отсрочить необходимость назначения инсулинотерапии. По данным проспективного 10-летнего исследования The Diabetes and Aging Study, включившего 34 737 человек с СД2 (медиана наблюдения 13,9 года), показатель HbA1c более

6,5% в течение первого года после постановки диагноза ассоциировался с повышением развития микро- и макрососудистых осложнений на 20% в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня HbA1c менее 6,5% в течение того же периода. При этом HbA1c более 7,0% был связан с возрастанием риска смертности на 29%, а при HbA1c более 9,9% этот риск увеличивался до 32% [4]. Приведенные данные подчеркивают колоссальную значимость раннего и агрессивного контроля гликемии для предотвращения долгосрочных осложнений и улучшения прогноза у пациентов с СД2.

Первым серьезным основанием для пересмотра стратегий лечения СД2 стало исследование VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM), которое объединило 2001 пациента в возрасте 18–70 лет с длительностью этого заболевания не более двух лет, уровнем HbA1c в пределах 6,5–7,5% и индексом массы тела (ИМТ) 22–40 кг/м² [5]. Участники были рандомизированы на две группы: первая получала комбинацию метформина и вилдаглиптина, вторая (контроль) – метформин и плацебо. Анализ результатов, проведенный через 5 лет, показал, что в интенсификации терапевтических мероприятий нуждались 43,6% пациентов из группы комбинированной терапии и 62,1% человек из группы контроля ($p < 0,001$). Следует особо отметить, что медиана времени до наступления декомпенсации диабета у больных, получавших монотерапию метформином, составила 36,1 мес., тогда как в группе ранней комбинированной терапии аналогичный показатель был равен 61,9 мес. ($p < 0,0001$). Результаты второго периода исследования также подтвердили превосходство ранней комбинированной терапии: риск повторной декомпенсации СД2 в этой группе оказался ниже на 26% (отношение рисков (OP) 0,74, $p < 0,0001$).

Кроме того, в последнее время были опубликованы исследования, продемонстрировавшие обоснованность раннего назначения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в комбинации с метформином не только с точки зрения долгосрочного гликемического контроля, но и в отношении профилактики риска развития кардиоренальных осложнений. Так, в работе Cheung J.T.K. et al., которая охватила 6874 пациента с СД2 без кардиоренальных осложнений в анамнезе, получавших метформин (88,9%) и препараты сульфонилмочевины (79,6%), участники были рандомизированы на две группы в зависимости от уровня HbA1c: >7,5 и <7,5% [6]. При медиане наблюдения 4,6 года было установлено, что комбинированная терапия метформином и иДПП-4 при исходном HbA1c <7,5% сопровождалась статистически значимым снижением риска больших сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 24% (OP 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,66–0,88), госпитализации

по поводу хронической сердечной недостаточности на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,36–0,49), терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,36–0,49), общей смертности на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,57), тяжелых гипогликемий на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ: 0,34–0,44) и инициации инсулинотерапии на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ: 0,31–0,40) по сравнению с пациентами, у которых интенсификация терапии путем добавления иДПП-4 осуществлялась лишь при уровне HbA1c >7,5%. Примечательно, что такая терапия имела более выраженный эффект у пациентов без ожирения по сравнению с больными без этого сопутствующего состояния. Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что раннее назначение иДПП-4 в комбинации с метформином пациентам с СД2 является высокоэффективной стратегией, превосходящей отсроченное применение этой комбинации лекарственных средств. Применение данной стратегии ассоциировано с улучшением гликемического контроля, снижением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также улучшением общей выживаемости.

Патофизиологический подход к управлению сахарного диабета 2 типа

Традиционно основными патогенетическими механизмами развития СД2 считались прогрессирующая инсулинорезистентность (ИР), дисфункция β-клеток поджелудочной железы и гиперпродукция глюкозы печеночной тканью – так называемый триумвират гипергликемии. Экспериментальные и клинические исследования, выполненные за последние несколько десятилетий, позволили выделить 11 основных звеньев патогенеза развития СД2 [7]. Тем не менее фундаментальным фактором нарушения гомеостаза глюкозы остается дисфункция β-клеток поджелудочной железы. Известно, что на этапе диагностики СД2 значительная часть пула β-клеток, как правило, уже утрачена (более 50% от первоначального количества). Наибольшая эффективность лечения, направленного на замедление потери и сохранение функции β-клеток, наблюдается в начальный период заболевания, примерно в течение первых 4 лет после манифестации диабета, поскольку именно в указанный период скорость утраты функциональности этих клеток достигает своего пика (около 3,8 года после дебюта болезни). Важно подчеркнуть, что потеря функции β-клеток напрямую зависит от уровня гликемического контроля. Так, в 2021 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены данные, свидетельствующие о более выраженной утрате функции β-клеток у пациентов с исходным уровнем HbA1c выше 7,0%. В то же время у пациентов, чей HbA1c был ниже 7,0%, индекс HOMA-β, характеризующий функциональную активность инсулин-продуциру-

ющих клеток, изначально составлял 98% [8]. В течение последующих 3,3 года этот показатель снизился на 39%, достигнув 59%. В дальнейшем скорость снижения индекса HOMA-β замедлилась до 1,7% в год, что подтверждает важность своевременного терапевтического вмешательства для максимального сохранения функции β-клеток. Таким образом, раннее начало лечения, нацеленного на достижение интенсивного гликемического контроля, особенно в первые годы после постановки диагноза, является критически важным для сохранения функции β-клеток и замедления прогрессирования заболевания у пациентов с СД2.

В настоящее время большой интерес исследователей в области диабетологии вызывает изучение препаратов инкретинового ряда, а также роли инкретиновых гормонов в развитии метаболических нарушений и их влияния на функцию β-клеток. Помимо благоприятного влияния ранней комбинированной терапии, в исследовании VERIFY был дополнительно проведен анализ изменений индекса HOMA-β в группах наблюдения [5]. В группе контроля, где пациенты получали только метформин, было отмечено снижение этого показателя на -2,02, указавшее на прогрессирование дисфункции β-клеток. В то же время в группе, получавшей раннюю комбинированную терапию вилдаглиптин + метформин, индекс HOMA-β статистически значимо увеличился на +17,21 ($p < 0,001$), что отражало улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Интересно, что у пациентов из группы контроля, которым вилдаглиптин был добавлен к метформину после наступления декомпенсации СД, индекс HOMA-β практически не изменился (+0,84).

В другом исследовании (Cheung J.T.K. et al., 2024) было показано, что ранняя интеграция в схему лечения иДПП-4 связана с отсрочкой времени инициации инсулинотерапии. Исследование включало 1816 пациентов с СД2, получавших метформин (92,4%) и препараты сульфонилмочевины (71,9%) на момент начала наблюдения [9]. Участники были разделены на две группы в зависимости от длительности СД: первая – с длительностью заболевания менее 2 лет, вторая – 3–5 лет. В обеих когортах к текущей терапии были добавлены препараты из группы иДПП-4. Первичной конечной точкой было определено время до интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2 в группах ранней и поздней интеграции иДПП-4. В группе с поздним добавлением к терапии иДПП-4 инсулинотерапия потребовалась 49,9% пациентов по сравнению с 35,8% в группе ранней интенсификации медикаментозного лечения. Ранняя интенсификация терапии была ассоциирована со снижением риска инициации инсулинотерапии на 29% по сравнению с группой сравнения. Кроме того, средний уровень HbA1c был сопоставим в группах ранней и поздней интенсификации ($p = 0,788$)

через 3 и 6 мес. наблюдения. Однако к 12-му месяцу в группе поздней интенсификации наблюдалось повышение HbA1c до $7,88 \pm 1,40\%$, тогда как в группе ранней интенсификации этот показатель составил $7,62 \pm 1,38\%$ ($p = 0,001$).

В исследовании Johansen O.E. et al., в которое включались пациенты с LADA-диабетом диагноз подтверждался наличием антител к глютаминокислой декарбоксилазе (GADA), $n = 1519$, сохранным С-пептидом и уровнем HbA1c в диапазоне 6,5–10,0%, получавших терапию метформином. Участники были рандомизированы для получения либо линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки, либо глимепирида 1–4 мг в сутки на протяжении 2 лет [10]. На фоне приема линаглиптина наблюдалось увеличение содержания С-пептида натощак на 28, 52 и 104-й неделях исследования относительно исходных значений. Напротив, у пациентов, получавших глимепирид, уровень С-пептида натощак имел тенденцию к снижению ($p < 0,001$). Важно отметить, что по завершении исследования, спустя два года наблюдения, отмечалось сопоставимое снижение средних значений HbA1c в обеих группах: в первой когорте оно составило $-0,49\%$, во второй равнялось $-0,41\%$ ($p > 0,05$).

В другом крупном метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с длительностью наблюдения от 12 нед. до 2 лет, объединившем 295 пациентов с LADA-диабетом, выполнялось сравнение монотерапии инсулином и сочетания инсулинотерапии с приемом ситаглиптина. Для оценки контроля гликемии, а также функции β -клеток поджелудочной железы и ИР определялось влияние терапии на изменение уровня HbA1c и С-пептида натощак и после приема пищи. Совместное применение ситаглиптина и инсулина значительно снизило уровень HbA1c по сравнению с использованием только инсулинотерапии через 3, 6 и 12 мес. терапии [11]. Также в группе комбинированной терапии было зарегистрировано достоверное повышение базального и постпрандиального уровня С-пептида при сопоставлении с монотерапией инсулином. При применении ситаглиптина было установлено достоверно более эффективное снижение гликемии натощак.

Таким образом, ранее применение иДПП-4 ассоциировано с улучшением функции β -клеток, отсрочкой инсулинотерапии и улучшением гликемического контроля. Отсутствие полной регрессии нарушений в исследовании VERIFY (в котором не было отмечено существенного снижения индекса HOMA- β) подчеркивает важность назначения комбинированной сахароснижающей терапии, действующей на различные патогенетические механизмы СД2, с самых ранних этапов развития заболевания для достижения максимально благоприятного клинического эффекта.

Место иДПП-4 в клинических рекомендациях

Современные подходы к терапии СД2 нацелены не только на достижение гликемического контроля, но и на замедление прогрессирования заболевания, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни пациентов. На сегодняшний день лечение СД2 базируется на многофакторном и персонализированном подходе, в котором, наряду с метформином, приоритет отдается лекарственным средствам инновационного характера – препаратам инкретинового ряда, ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) тиазолидинонам. Препаратом выбора на протяжении долгого времени служит метформин ввиду его доказанной эффективности, безопасности, большой изученности, низкого риска развития гипогликемии и благоприятного профиля в плане влияния на сердечно-сосудистую систему. При наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) и/или ожирения рекомендуется назначение препаратов из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и иНГЛТ-2 с доказанной эффективностью в снижении главной конечной точки – МАСЕ – независимо от уровня HbA1c [3, 12].

Значимое место в клинической практике лечения пациентов с СД2 отводится и другим представителям инкретинов, помимо арГПП-1, – иДПП-4. Молекулярный механизм их действия, направленный на ингибирование инкретин-инактивирующего фермента и поддержание физиологической концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) в организме, обеспечивает высокий профиль безопасности и низкий риск гипогликемических состояний. Это достигается благодаря уникальному свойству инкретиновой системы активироваться лишь в ответ на прием пищи («эффект инкретина» – явление, при котором пероральный прием глюкозы приводит к гораздо более выраженному ответу инсулина, чем внутривенное введение глюкозы). Препараты класса иДПП-4 рекомендуются в качестве препаратов второй линии как в виде монотерапии (при непереносимости или противопоказаниях к метформину), так и в составе комбинированной терапии с метформином на всех этапах развития СД2 (рис. 1) [13]. На сегодняшний день и-ДПП4 прочно вошли в клиническую практику лечения СД2 и зарекомендовали себя как средства с превосходным профилем переносимости, не оказывающие негативного влияния на массу тела, характеризующиеся минимальным количеством побочных эффектов и демонстрирующие хорошую переносимость у пациентов, в том числе на поздних стадиях ХБП (включая С5). В дополнение к этому

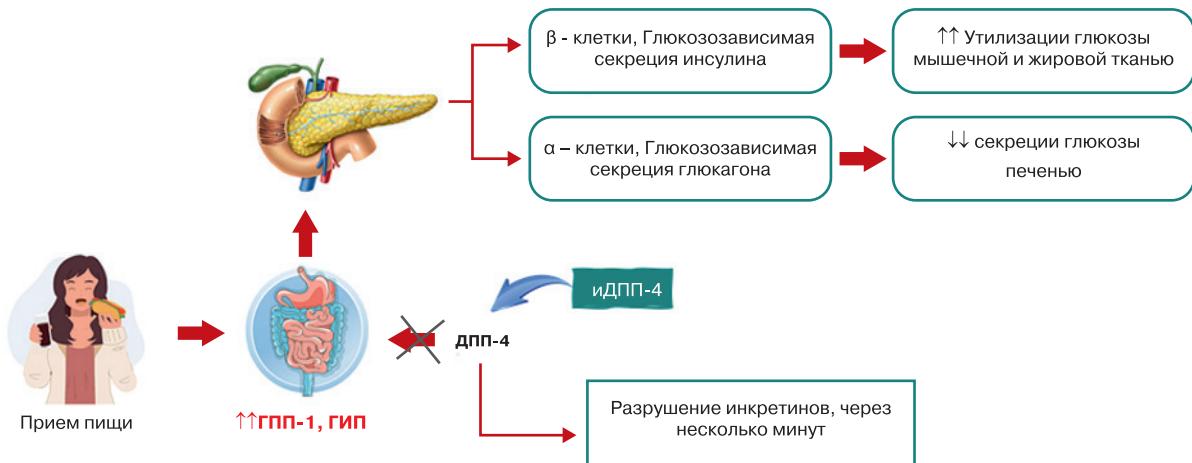


Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид. Адаптировано из [13]

современные отечественные и международные рекомендации отдают предпочтение препаратам из группы иДПП-4 при ведении пожилых пациентов с СД2, у которых безопасность лечения и снижение риска гипогликемических состояний относятся к приоритетным задачам. При этом не требуется интенсивное снижение массы тела, а целевой уровень HbA1c, как правило, рекомендуется на уровне 8,0%.

Еще одна важная особенность иДПП-4 заключается в том, что в ряде клинических ситуаций они остаются практически единственным классом сахароснижающих препаратов, допустимых к применению у пациентов на терминальных стадиях ХБП, когда применение метформина, иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 противопоказано или их назначение невозможно, а инсулиновая терапия сопряжена с повышенным риском тяжелой гипогликемии. ХБП сама по себе выступает мощным фактором риска развития тяжелых гипогликемий и требует особой осторожности при выборе сахароснижающей терапии, поскольку назначение инсулина в этой когорте пациентов дополнитель но увеличивает вероятность нежелательных событий. Как зарубежные, так и отечественные рекомендации признают препаратами первой линии для лечения СД2 у пациентов с ХБП иНГЛТ-2, обладающие доказанными нефропротективными эффектами (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), и арГПП-1 (семаглютид), тогда как иДПП-4 рассматриваются как фармакологически безопасные или нейтральные в отношении почечной функции и могут назначаться на любой стадии ХБП без общих ограничений по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). При этом линаглиптины могут использоваться на любой стадии ХБП без коррекции дозы, тогда как вилдаглиптины, алоглиптины, ситаглиптины и саксаглиптины требуют уменьшения дозировки у пациентов с нарушением почечной функции, что объясняется особенностями почечного выведения этих препаратов, а не повышением частоты специ-

фических нежелательных эффектов. Таким образом, иДПП-4 представляют собой ценный класс сахароснижающих средств с благоприятным профилем безопасности, нейтральным влиянием на массу тела и возможностью применения у пациентов с различными стадиями ХБП, включая терминальные, что делает их важным инструментом в персонализированном подходе к лечению СД2.

Кардиоваскулярные плейотропные эффекты инкретинов

СД2 выступает одним из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт и ХСН. Патогенетическая связь между СД2 и ССЗ сложна и многогранна, обусловлена общими факторами риска, а также специфическими механизмами, ассоциированными с гипергликемией, ИР, дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением и окислительным стрессом. Пациенты с СД2 имеют в 2–4 раза более высокий риск развития ССЗ по сравнению с общей популяцией, причем смертность от кардиоваскулярных патологий среди них значительно выше.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, основной целью ведения пациентов с СД2, помимо гликемического контроля, является снижение сердечно-сосудистого риска. Это достигается путем модификации образа жизни, оптимального гликемического контроля (HbA1c <7,0% для большинства пациентов), агрессивного управления факторами риска (артериальным давлением, липидным профилем, массы тела), а также посредством назначения сахароснижающих препаратов с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью и/или кардиопротективным действием. К числу таких лекарственных средств относятся арГПП-1 и иНГЛТ-2. Оба этих класса продемонстрировали впечатляющие результаты в снижении



Рисунок 2. Механизмы действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на процессы атеросклероза. иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; IL – интерлейкин; NF-кВ – транскрипционный фактор NF-кВ; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; СРБ – С-реактивный белок; ICAM-1 – молекула клеточной адгезии 1

риска MACE, частоты госпитализаций по поводу ХСН и замедлении прогрессирования ХБП.

Наряду с аГПП-1 и иНГЛТ-2 в арсенале современной эндокринологии присутствуют и другие классы сахароснижающих препаратов, заслуживающие внимания в контексте их влияния на сердечно-сосудистую систему, в частности те же иДПП-4. Ингибируя фермент дипептидилпептидазу-4, они вызывают увеличение концентрации активных инкретинов (ГПП-1 и ГИП), что, в свою очередь, обусловливает усиление глюкозозависимой выработки инсулина и подавление секреции глюкагона. Несмотря на то что крупные рандомизированные исследования по исходам (CVOT) в целом не продемонстрировали выраженного снижения риска MACE на фоне терапии иДПП-4, анализ последних научных данных указывает на наличие у этих препаратов благоприятных плейотропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы. Например, крупный метаанализ 70 РКИ, охвативший почти 42 000 пациентов с СД2 (медиана наблюдения 44 нед.), показал, что прием иДПП-4 длительностью более 24 нед. сопровождался статистически достоверным снижением риска главкой конечной точки MACE на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,86), инфаркта миокарда на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,44–0,94) и общей смертности на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,41–0,88) [14]. В другом исследовании, SPIKE (проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое с участием пациентов с СД2, получавших инсулинотерапию, без ССЗ в анамнезе), пациентов рандомизировали в группу терапии ситаглиптином ($n = 142$) или группу стандартного лечения ($n = 140$) [15]. Первичной конечной точкой служили изменения показателей средней общей и максимальной толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, оцененные через 24 мес. терапии. При использовании ситаглиптина наблюдалось более выраженное улучшение гликемического контроля по сравнению со стандартной

терапией ($-0,5 \pm 1,0$ против $-0,2 \pm 0,9\%$; $p = 0,004$) без увеличения частоты гипогликемий и массы тела. Кроме того, терапия ситаглиптином по сравнению с традиционным лечением способствовала значимому уменьшению средней толщины КИМ сонных артерий у пациентов с СД2 без установленных ранее ССЗ ($-0,029$ (SE 0,013) против 0,024 (SE 0,013) мм; $p = 0,005$).

В ретроспективном когортном исследовании с участием 37 317 пар пациентов, получавших терапию иДПП-4 или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), со средним периодом наблюдения 2,1 года, применение иДПП-4 было связано со статистически значимым снижением риска госпитализации по поводу серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,75–0,82), сердечной недостаточности на 24% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,79–0,93), ОИМ на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,68–0,92) и цереброваскулярных заболеваний на 18% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,67–0,77) по сравнению с ПСМ. При анализе отдельных иДПП-4 было установлено, что терапия ситаглиптином (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,85–0,94) и вилдаглиптином (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,60–0,99) ассоциировалась со статистически значимо более низким риском госпитализации по причине MACE, тогда как при приеме саксаглиптина наблюдалась тенденция к увеличению риска госпитализации по причине сердечной недостаточности на 59% (ОР 1,59; 95% ДИ: 1,00–2,55), приближающаяся к статистической значимости [16].

Кардиопротективные свойства иДПП-4 объясняют их многогранным воздействием на сердечно-сосудистую систему, включающим противовоспалительную активность, улучшение эндотелиальной функции, снижение образования пенистых клеток макрофагов, уменьшение пролиферации гладких мышц, поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2, а также позитивное влияние на метаболизм липидов и артериальное давление (рис. 2). В частности, в ряде

клинических исследований на фоне приема иДПП-4 у пациентов с СД2 отмечалось снижение концентрации маркеров системного вялотекущего воспаления (Low Grade Inflammation), включая С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6 и 18, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), секреторную фосфолипазу А2, а также маркер активации макрофагов sCD163 [17]. Одновременно регистрировалось повышение плазменного и моноцитарного уровня противовоспалительного ИЛ-10, что указывает на сдвиг иммунного ответа в противовоспалительную сторону. Эти изменения, по всей видимости, опосредованы прямой блокадой дипептидилпептидазы-4 (антигена CD26) на лейкоцитах, нарушением трансдукции провоспалительных сигналов и подавлением экспрессии воспалительных генов, что в сумме приводит к перестройке цитокинового профиля.

Дополнительно в ряде клинических исследований было продемонстрировано, что иДПП-4 способны уменьшать эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД2: это проявлялось улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии, отражающего улучшение функции эндотелия. Улучшение эндотелиальной функции также связывают увеличением эндотелиальных прогениторных клеток, регулируемых стромальным фактором 1 α , который служит одним из субстратов дипептидилпептидазы-4, способствуя регенерации эндотелия. Кроме того, на фоне приема иДПП-4 регистрировалось уменьшение количества веществ клеточной адгезии, таких как растворимая молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и Е-селектин, что указывает на снижение адгезивных свойств эндотелия и уменьшение воспалительного ответа. Также в ряде исследований отмечено благоприятное влияние иДПП-4 на показатели артериального давления. В частности, в метаанализе 15 исследований ($n = 5636$) было установлено, что у пациентов с СД2 прием иДПП-4 по сравнению с плацебо или отсутствием терапии приводил к умеренному снижению артериального давления: систолического – в среднем на 3,04 (р <0,00001), диастолического – на 1,47 мм рт. ст. (р <0,00001) [18]. Это также может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков.

Таким образом, иДПП-4 обладают благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, что подтверждается результатами клинических исследований и метаанализов. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе иДПП-4 в снижении сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД2, особенно с учетом хорошей переносимости и благоприятного профиля безопасности этого класса лекарственных средств.

Нейропротективные эффекты иДПП-4

СД2 представляет собой не только значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф

и ХБП, но и одну из наиболее значимых причин развития когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний. Согласно данным анализа Gudala K. et al., в который вошли 28 проспективных наблюдательных исследований, включивших 12 833 человека с диабетом (медиана наблюдения 3,7 года), риск развития деменции у пациентов с СД2 оказался на 73% (ОР 1,73; 95% ДИ: 1,65–1,82) выше, чем у лиц без диабета [19].

В анализе Swedish National Diabetes Register, объединившем 378 299 пациентов с СД2 и 1 886 022 лиц из контрольной группы, в качестве конечных точек в этой работе оценивалась заболеваемость болезнью Альцгеймера, сосудистой и несосудистой деменцией. Важно отметить, что связь между диабетом и деменцией определялась с поправкой на уровень HbA1c при медиане наблюдения 6,87 года. Результаты продемонстрировали повышение риска сосудистой деменции у пациентов с СД2 на 36% (ОР 1,36; 95% ДИ: 1,33–1,39) по сравнению с контролем. Также при диабете имела место более высокая вероятность развития несосудистой деменции. Примечательно, что данный риск коррелировал с уровнем гликемического контроля: по сравнению с пациентами с СД2, имеющими показатели HbA1c <6,9%, у больных с уровнем HbA1c >10,1% риск возникновения болезни Альцгеймера был выше на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,03–1,75), сосудистой деменции – на 93% (ОР 1,93; 95% ДИ: 1,53–2,42), несосудистой деменции – на 67% (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,45–1,91) [20].

Дипептидилпептидаза-4 представлена в организме в двух основных формах – мембранные связанный белок и растворимая форма (sДПП-4). В отличие от мембранных связанных форм, sДПП-4 не содержит внутриклеточного хвоста и трансмембранных областей, но сохраняет свою каталитическую активность. Мембранные связанные формы ДПП-4 широко экспрессируются на поверхности клеток различных тканей, включая кишечник, печень, поджелудочную железу, почки, селезенку, легкие и костный мозг, в то время как sДПП-4 обнаруживается в сыворотке крови и различных биологических жидкостях, таких как слюна, спинномозговая жидкость, семенная жидкость и желчь. В головном мозге человека ДПП-4 экспрессируется в таламусе, коре головного мозга, белом веществе и мосту. Следовательно, иДПП-4 могут оказывать нейропротективное действие (рис. 3) не только опосредованно, через повышение уровня инкретинов (ГПП-1 и ГИП), но и посредством прямого влияния на дипептидилпептидазу-4 в тканях нервной системы.

Экспериментальные исследования подтверждают, что иДПП-4 обладают противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптозным потенциалом, что может лежать в основе их нейропротективных эффектов. Так, в исследовании El-Sahar A.E. et al. применение иДПП-4 вызывало уменьшение отложения β -ами-

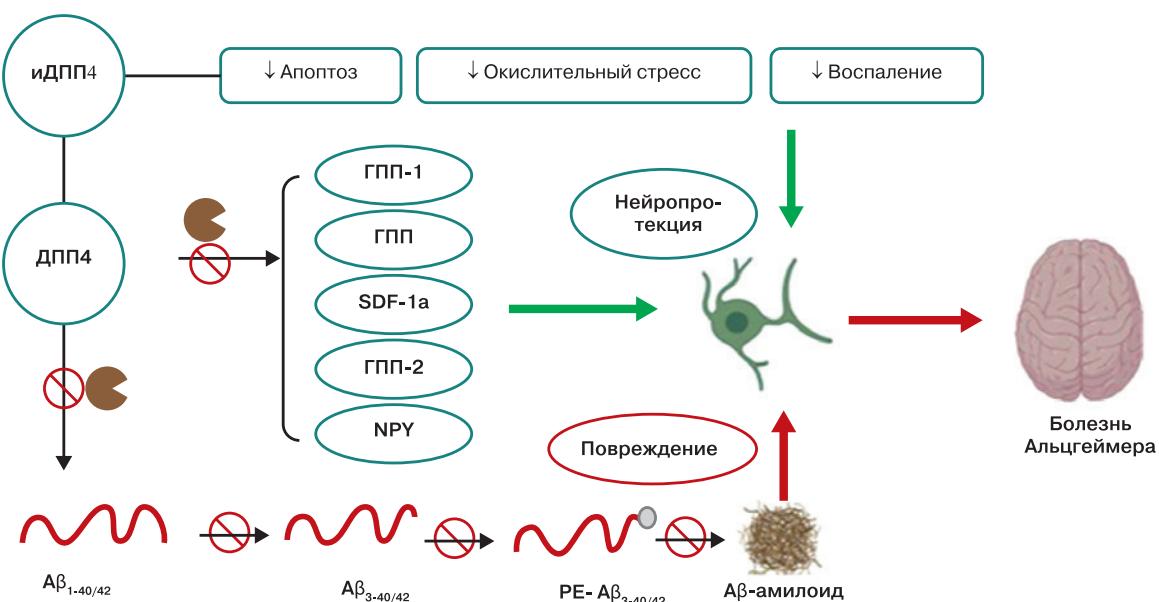


Рисунок 3. Нейропротективные свойства ингибиторов дипептидилпептидазы-4. иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ИЛ – интерлейкин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулинопротонный полипептид; SDF-1 α – стромальный клеточный фактор роста альфа; ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2; NPY – нейропептид Y. Адаптировано из [22]

лоида в структурах мозга, подавление окислительного стресса в гиппокампе и воспалительных процессов в веществе головного мозга грызунов, снижение уровней провоспалительных маркеров (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, CD163) и повышение содержания противовоспалительных маркеров (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста-бета). В других исследованиях было обнаружено влияние иДПП-4 на течение болезни Альцгеймера, связанное со способностью этих препаратов расщеплять ключевые фрагменты амилоидогенеза. В экспериментах *in vitro* было показано, что ДПП-4 способен расщеплять $\text{A}\beta$ 1-42 и $\text{A}\beta$ 1-40, являющиеся основными компонентами амилоидных отложений у пациентов с болезнью Альцгеймера, до форм $\text{A}\beta$ 3-42 и $\text{A}\beta$ 3-40. В исследовании Calsolaro V. et al. введение ситаглиптина крысам приводило к значительному снижению в гиппокампе уровней провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и NF- κ B, которые относятся к факторам развития болезни Альцгеймера. Еще в одной экспериментальной работе у мышей с легкой черепно-мозговой травмой было продемонстрировано, что ситаглиптин оказывает нейропротекторное действие, увеличивая экспрессию противовоспалительного фактора ИЛ-10 в коре головного мозга и полосатом теле. Снижение экспрессии провоспалительных с помощью иДПП-4 может также подавлять экспрессию NF- κ B и дополнительно снижать содержание в нейронах фермента ВАСЕ-1, являющегося ключевым компонентом амилоидогенного пути образования олигомеров $\text{A}\beta$. Кроме того, иДПП-4 продемонстрировали способность снижать дифференцировку макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и стимулировать дифференцировку макрофагов в нейропротективный фенотип M2.

Добавим, что в последнее время появляются крупные метаанализы и отдельные клинические исследования, которые указывают на возможное положительное влияние иДПП-4 на когнитивные функции у пациентов с СД2. В этом плане показательны, к примеру, результаты популяционного ретроспективного обсервационного когортного исследования, включившего пациентов старше 60 лет с СД2 ($n = 15\,104$, средний возраст 75,4 года, средний период наблюдения 1361,9 дня) [26]. В нем пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии – иДПП-4 (1-я группа) и ПСМ (2-я группа). Назначение иДПП-4 по сравнению с ПСМ у пожилых людей с СД2 было ассоциировано со снижением риска развития деменции на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,56–0,78; $p < 0,001$) и риска болезни Альцгеймера на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,52–0,79; $p < 0,001$).

В другом схожем исследовании (проспективном обсервационном) с участием 253 пожилых пациентов с СД2, 52 из которых страдали болезнью Альцгеймера, участники были разделены на две группы: получавшие иДПП-4 (ситаглиптин) и применявшие другие сахароснижающие препараты (метформин, инсулин) [27]. Для оценки нарушения когнитивных функций использовалась малая шкала определения ментального статуса (MMSE). При приеме иДПП-4 в течение 6 мес. наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций у исследуемых пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и без нее ($p = 0,034$). Важно отметить, что использование ситаглиптина в этом исследовании чаще позволяло снизить дозы инсулина у больных СД2 ($p < 0,001$), что может косвенно указывать на улучшение контроля гликемии и соответственно снижение рисков разви-

тия когнитивных нарушений на фоне применения иДПП-4.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной взаимосвязи между СД2 и повышенным риском развития различных форм деменции, что подчеркивает необходимость разработки и внедрения эффективных стратегий для профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов с диабетом. Препараты класса иДПП-4 демонстрируют нейропротективное влияние в отношении болезни Альцгеймера (улучшение течения и снижение риска развития этого заболевания), включающее модуляцию амилоидогенеза, нейровоспаления, а также улучшение когнитивных функций у пожилых пациентов. Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение механизмов действия и эффективности иДПП-4 в контексте нейропротекции.

Рациональный выбор комбинированной терапии: от теории к практике

Учитывая представленные выше данные о многочисленных плеiotропных эффектах иДПП-4, в том числе об их кардио- и нейропротективных свойствах, а также доказанные преимущества ранней комбинированной терапии сахароснижающей терапии с метформином, перед клиницистами встает важный практический вопрос оптимального выбора конкретного препарата и лекарственной формы. Современная концепция персонализированного подхода к лечению СД2 предполагает не только учет эффективности и безопасности терапии, но и такие факторы, как удобство применения, приверженность пациентов к лечению и долгосрочная устойчивость гликемического контроля. В этом аспекте особого внимания заслуживают фиксированные комбинации (ФК) иДПП-4 с метформином, которые объединяют в себе доказанную эффективность и безопасность комбинированной терапии с практическими преимуществами упрощенного режима дозирования.

Комбинация ситаглиптина и метформина обеспечивает значительно лучший гликемический контроль по сравнению с монотерапией: в 24-недельном РКИ снижение HbA1c в группе пациентов на терапии ситаглиптин + метформин 100 мг/2000 мг составило -2,07% против -1,30% в группе монотерапии метформином 2000 мг и -0,83% в группе монотерапии ситаглиптином ($p < 0,001$) [32]. Более того, прием комбинации метформина и ситаглиптина был связан с аддитивным повышением уровня активного ГПП-1 более, чем в 4 раза [33].

Позиции комбинированной терапии в современных Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом

В 12-м издании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2025) позиция комбинированной терапии при ини-

циации лечения СД2 значительно усиlena. Обратим внимание, что, согласно этому руководству, у пациентов в дебюте СД2 без АССЗ, ХСН и ХБП раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в плане долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c (что было показано на примере исходного назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной монотерапией метформином и последующим добавлением иДПП-4 в исследовании VERIFY) [28].

Преимущества фиксированных комбинаций по влиянию на приверженность терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Исследование Bohm A.K. et al. (2021), посвященное изучению приверженности пациентов пероральной комбинированной терапии при СД2, продемонстрировало значительные преимущества ФК перед свободными комбинациями лекарственных средств. В этом ретроспективном когортном исследовании было выявлено статистически значимое повышение приверженности к терапии при использовании ФК ситаглиптина и метформина по сравнению со свободной комбинацией этих препаратов: в первый год на 22%, во второй – на 25% и в третий – на 29%. Особенno выраженные различия отмечались у пациентов с исходно низкой приверженностью и большим количеством принимаемых таблетированных лекарств [29].

Высокая приверженность терапии, в свою очередь, положительно отражается на клинических исходах при СД2. Исследование Kim Y.Y. et al. продемонстрировало, что хорошая приверженность лечению ассоциируется со снижением общей смертности на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,65–0,80) и уменьшением риска госпитализаций на 10% (ОР 0,90; 0,87–0,94) по сравнению с пациентами, имеющими низкую приверженность [31].

Таким образом, прием ФК метформина и иДПП-4 обеспечивает не только улучшение приверженности терапии, но и потенциальное снижение общей смертности и риска госпитализаций, что делает такой подход к лечению клинически обоснованной стратегией для оптимизации долгосрочных исходов у пациентов с СД2.

Роль фиксированных комбинаций иДПП-4 и метформина в современной терапии сахарного диабета 2 типа: преимущества препарата Форсиглекс Лонг®

Как уже отмечено выше, применение ФК сахароснижающих препаратов позволяет существенно упростить схему лечения, повысить приверженность пациентов к терапии и достичь более устойчивого гликемического контроля. Особое место среди ФК занимает препарат Форсиглекс Лонг®, выпуска-

емый в таблетках с модифицированным высвобождением, каждая из которых содержит метформин пролонгированного действия (1000 мг) и ситаглиптин (100 мг). Препарат предназначен для приема 1 раз в день во время еды (желательно вечером) [30]. Эта комбинация объединяет лекарственные компоненты с комплементарными механизмами действия: метформин снижает синтез глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину за счет усиления периферического захвата и утилизации глюкозы, тогда какситаглиптин ингибитирует дипептидилпептидазу-4, повышая концентрацию двух гормонов семейства инкретинов – ГПП-1 и ГИП. Важно отметить, что фармакокинетика метформина и ситаглиптина при приеме в комбинации остается неизменной, что указывает на отсутствие нежелательного лекарственного взаимодействия между ними [30].

Препарат Форсиглекс Лонг® показан для лечения взрослых пациентов с СД2 в следующих случаях [30]:

- в качестве стартовой терапии для улучшения контроля гликемии, когда соблюдение диеты и режима физических нагрузок не позволяет достичь адекватного гликемического контроля;
- в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля гликемии у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином;
- в комбинации с ПСМ, тиазолидиндионами или инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной терапии.

Заключение

СД2 представляет собой глобальную медико-социальную проблему, что обусловлено как неуклонным ростом распространенности этой патологии, так и ее

тесной связью с различными осложнениями, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые остаются ведущей причиной смертности у пациентов с диабетом. На сегодняшний день иДПП4 прочно вошли в клиническую практику лечения СД2 и зарекомендовали себя как препараты с превосходным профилем безопасности, не оказывающие негативного влияния на массу тела, характеризующиеся минимальным количеством нежелательных эффектов и хорошей переносимостью, в том числе и на поздних стадиях ХБП, что является важным фактором при выборе терапии для коморбидных пациентов. В соответствии с современными отечественными и международными руководствами по лечению СД2 препараты этого класса рекомендуются к применению уже на начальных этапах терапии, что позволяет достичь более быстрого и стабильного гликемического контроля, улучшить долгосрочный прогноз и снизить риск развития осложнений. Форсиглекс Лонг® как представитель фиксированных комбинаций с модифицированным высвобождением для приема 1 раз в сутки воплощает в себе все современные принципы персонализированной диабетологии. Этот препарат органично сочетает доказанные плейотропные эффекты иДПП-4, включая их кардио- и нейропротективные свойства, с практическими преимуществами упрощенного режима дозирования, что полностью соответствует текущим российским клиническим рекомендациям о необходимости ранней комбинированной терапии даже в дебюте СД2. Учитывая значительное повышение приверженности пациентов к лечению, превосходство над комбинацией ПСМ с метформином с точки зрения безопасности и влияния на массу тела, а также благоприятный сердечно-сосудистый профиль, Форсиглекс Лонг® представляет собой оптимальное решение для широкого круга пациентов с СД2, нуждающихся в эффективной, безопасной и удобной комбинированной терапии.

Литература/References

1. Cook AK, Behrend E. SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus. *J Vet Pharmacol Ther.* 2025;48 Suppl 1(Suppl 1):19–30. doi: 10.1111/jvp.13466.
2. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant.* 2025:gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177. Online ahead of print.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
4. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416–26. doi: 10.2337/dc17-1144.
5. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. 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):1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
6. Cheung JTK, Yang A, Wu H, Lau ESH, Lui J, Kong APS et al. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor initiation at glycated haemoglobin <7.5% with reduced major clinical events mediated by low glycated haemoglobin variability. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(8):3339–51. doi: 10.1111/dom.15662.
7. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric Classification Schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–86. doi: 10.2337/dc15-1585.
8. Bluher M, Malhotra A, Bader G. Beta-cell function in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: Analyses of baseline data from 15 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(5):1403–7. doi: 10.1111/dom.14969.
9. Cheung JTK, Yang A, Wu H, Lau ESH, Lui J, Kong APS et al. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor initiation at glycated haemoglobin <7.5% with reduced major clinical events mediated by low glycated haemoglobin variability. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(8):3339–51. doi: 10.1111/dom.15662.
10. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):e11–e12. doi: 10.2337/dc13-1523.
11. Lin T, Cai Y, Tang L, Lian Y, Liu M, Liu C. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2022;13(9):1506–19. doi: 10.1111/jdi.13814.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S1–344.
13. Makrilia 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;16(15):2720. doi: 10.3390/ijerph16152720.

14. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):112–20. doi: 10.1111/dom.12000.
15. Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kurabayashi N et al.; Collaborators on the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE) Trial. 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;39(3):455–64. doi: 10.2337/dc15-2145. Erratum in: *Diabetes Care.* 2017;40(6):808. doi: 10.2337/dc17-er06a.
16. Wang J, Wu HY, Chien KL. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas in addition to metformin: A nationwide cohort study of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2022;48(3):101299. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101299.
17. Wicinski M, Gorski K, Wodkiewicz E, Walczak M, Nowaczewska M, Malinowski B. Vascular protective effects of vildagliptin. Focus on atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2275. doi: 10.3390/ijms21072275.
18. 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;34(2):167–75. doi: 10.1097/JHH.00000000000000782.
19. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* 2013;4(6):640–50. doi: 10.1111/jdi.12087.
20. Celis-Morales S, Franzen AM, Svensson N, Sattar S, Gudbjorndottir. EASD. 56th Annual Meeting. September 2020.
21. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2024;15:1361651. doi: 10.3389/fphar.2024.1361651.
22. El-Sahar AE, Safer MM, Zaki HF, Attia AS, Ain-Shoka AA. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: Implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Life Sci.* 2015;126:81–86. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.030.
23. Hung YW, Wang Y, Lee SL. DPP-4 inhibitor reduces striatal microglial deramification after sensorimotor cortex injury induced by external force impact. *FASEB J.* 2020;34(5):6950–64. doi: 10.1096/fj.201902818R.
24. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2024;15:1361651. doi: 10.3389/fphar.2024.1361651.
25. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):719–32. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.010.
26. Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Moon SY, Han SJ. Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase iv inhibitors versus sulfonylureas: A real-world population-based cohort study. *J Clin Med.* 2018;8(1):28. doi: 10.3390/jcm8010028. Erratum in: *J Clin Med.* 2019;8(3):E389. doi: 10.3390/jcm8030389.
27. Isik AT, Soysal P, Yav A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:192–98. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010.
28. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
29. Bohm A-K, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loosedose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0250993. doi: 10.1371/journal.pone.0250993.
30. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсиглекс® Лонг. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ceaf2b6-8a2d-4835-bc14-d8e8839fdab9 (дата обращения – 03.10.2025).
31. Kim YY, Lee JS, Kang HJ, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):12190. doi: 10.1038/s41598-018-30740-y.
32. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. 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;30(8):1979–87. doi: 10.2337/dc07-0627. Erratum in: *Diabetes Care.* 2008;31(8):1713.
33. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RN, Tanen M, Hilliard D et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(6):801–8. doi: 10.1038/clpt.2010.184. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(2):320.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Измайлова Марьям Ярагиевна** – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 03.10.2025. Рецензия получена 28.10.2025. Принята к публикации 31.10.2025.

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

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Maryam Ya. Izmailova** – assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 03.10.2025. **Revision Received:** 28.10.2025. **Accepted:** 31.10.2025.