

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**ПЕРЕВАГИ РАННЬОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ  
ВІЛДАГЛІПТИНОМ І МЕТФОРМІНОМ У ПАЦІЄНТІВ  
ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ\***

Дідушко О. М.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології,  
м. Івано-Франківськ, Україна.  
did-oksana@ukr.net*

Цукровий діабет (ЦД) — всесвітня проблема охорони здоров'я. За даними ВООЗ в світі близько 463 мільйонів хворих на ЦД, і спостерігається тенденція до зростання кількості людей, які живуть із ЦД [1, 2]. Серед всіх пацієнтів з діабетом — понад 90% припадає на ЦД другого типу (ЦД 2 типу) [2, 3].

На сьогоднішній день відомо багато патофізіологічних механізмів розвитку ЦД 2 типу [4–8], зокрема в 2016 році Stanley S. Schwartz і співавт. описали 11 ланок патогенезу:  $\beta$ -орієнтована модель (рис. 1).

Модель, орієнтована на  $\beta$ -клітинах, передбачає, що всі типи ЦД походять від остаточного загального знаменника — аномальної  $\beta$ -клітини підшлункової залози [9]. Саме взаємодія між генетично схильними  $\beta$ -клітинами з низкою факторів, включаючи резистентність до інсуліну (ІР), сприйнятливість до впливу навколишнього середовища та імунорегуляцію/запалення, сприяють розвитку дисфункції  $\beta$ -клітин через щонайменше 11 різних шляхів. Пато-

генетичну неоднорідність необхідно враховувати при прийнятті рішення щодо оптимальної терапевтичної стратегії.

Багато рекомендацій по терапії ЦД 2-го типу, в тому числі рекомендації ADA/EASD [10–13], пропонують інтенсифікувати цукрознижувальну терапію в тому випадку, коли попередній етап терапії зазнав невдачі. Зокрема, більшість алгоритмів на першому етапі передбачає використання метформіну в якості монотерапії та додавання другої лінії терапії при неможливості досягти цілей глікемічного контролю на метформіні чи іншому цукрознижуючому середнику. Такий підхід змушує лікаря дочекатися декомпенсації вуглеводного обміну у пацієнта і тільки після цього робити кроки по її усуненню. Внаслідок цього виникає період, коли пацієнти перебувають поза зоною цільових значень глікемії і тривалість цього періоду залежить від часу звернення пацієнта по медичну допомогу [14]. З іншого боку, за даними UKPDS 34, глікемічний контроль порушується з часом

\* Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 16.06.2020.



Рис. 1. 11 ланок патогенезу: β-орієнтована модель (2016) [ 35].

на будь-якій терапії (не дивлячись на досягнутий контроль в перший рік терапії, в подальшому спостерігалось наростання рівня HbA1c) [15].

Існуючий консервативний підхід до контролю глікемії навіть у пацієнтів з вперше виявленим діабетом піддається ризику глікемічного тягара, якого можна було б уникнути і попередити ризик прогресування основного захворювання. При кожній наступній інтенсифікації цукрознижуючими препаратами з затримкою не вдається досягти попередніх рівнів глікемії. Клінічна інерція збільшує ризик мікро- та макросудинних ускладнень [16, 17]. Так, дослідження Sanjoy K. Paul і співавт. (2015) показало, що збільшення ризику розвитку інфаркту міокарду на 67%, інсульту на 51%, серцевої недостатності на 64% асоціюється із відстроченням інтенсифікації терапії на 1 рік і незадовільним глікемічним контролем (HbA1c  $\geq$  7%) [18]. Інші дослідження вказують на те, що при активному лікуванні хворих на ЦД 2 типу із дебюту

хвороби (ретельний контроль глікемії в дебюті ЦД 2 типу) активізує «метаболічну пам'ять» — стан, при якому ускладнення ЦД 2 типу «за інерцією» не прогресують навіть в умовах декомпенсації вуглеводного обміну. Концепція «метаболічної пам'яті» передбачає необхідність досягнення максимально ефективного контролю глікемії вже при перших ознаках порушення вуглеводного обміну (наприклад, шляхом призначення комбінації ліків) [19–22]. Зважаючи на високий ризик розвитку побічних явищ на фоні інтенсивної цукрознижуючої терапії, необхідно бути надзвичайно обережними у виборі препаратів для початкової комбінованої терапії, беручи до уваги профіль їх побічних ефектів [23–25]. У пацієнтів з ЦД 2 типу феномен «метаболічної пам'яті» вперше був продемонстрований в дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), яке тривало 20 років (1977–1997), а потім продовжувалося в 10-річному спостереженні (UKPDS-ptm) [15, 26, 27]. Дослідження UKPDS

і UKPDS-ptm продемонстрували ефект позитивної «метаболічної пам'яті» у пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу. Головним висновком, отриманим з цих досліджень, є те, що профілактика не тільки мікро-, але і макросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу можлива. У той же час, ангіопротекторний ефект може зберігатися протягом багатьох років, якщо досягнути і підтримувати цільовий рівень HbA<sub>1c</sub>, починаючи з дебюту хвороби і, принаймі, наступні 7–10 років. У той же час, є багато прикладів, які демонструють ефект негативної «метаболічної пам'яті» у пацієнтів з ЦД 2 типу. Саме це явище зустрічається в дослідженнях ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) та VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [28, 29].

В ході природного перебігу ЦД виникає потреба в додатковій терапії, проте розвиток ускладнень ускладнює і обмежує вибір можливих майбутніх терапевтичних опцій [23].

Одним з ключових завдань вибору початкової комбінації цукрознижуючих препаратів є фізіологічний характер запропонованої терапії. Адже сенс раннього інтенсивного старту терапії полягає в спробі зменшити темпи перебігу захворювання, як можна довше зберегти власні запаси інсуліну. Слід підкреслити, що обидва препарати в комбінації повинні мати різний механізм дії: з одного боку, це зменшить ймовірність появи потенційних несприятливих подій, з іншого боку, дозволить впливати одночасно на різні шляхи регулювання вуглеводного метаболізму і забезпечить більш ефективний контроль глікемії.

Для оцінки наслідків ранньої комбінованої терапії O. Phung і співавт. в 2014 році провели систематичний огляд і мета-аналіз результатів досліджень, які включали пацієнтів з нелікованим ЦД 2 типу, які отримували в якості першої лінії терапії комбінацію метформіну з іншим цукрознижуючим препаратом або тільки монотерапію метформіном. В аналіз були включені 15 рандомізованих клінічних випробувань, загальна кількість учасників перевищила 6 500 осіб. Дослідження, включені до мета-аналізу, характеризувалися

відносно коротким періодом спостереження (в більшості випадків не більше 24 тижнів). Із результатів цього мета-аналізу можна зробити декілька висновків. По-перше, він підтвердив, що стартова комбінована цукрознижуюча терапія є більш ефективною у осіб без тривалого анамнезу ЦД 2 типу на базовому рівні HbA<sub>1c</sub>, починаючи з 7,2%, тобто з ранніх стадій захворювання. По-друге, комбінована терапія на ранніх стадіях може бути безпечною, якщо не використовувати препарати з вираженим ризиком гіпоглікемії. Безпечність поєднання буде зростати, якщо використовувати препарати з різними механізмами дії, так як це зменшує дози кожного з компонентів. З 5 варіантів комбінацій, проаналізованих в даній роботі, поєднання метформіну з іДПП-4 найбільше відповідає поставленим вимогам. Поєднання метформіну із сульфонілсечовиною і глінідами, продемонструвало велику кількість гіпоглікемії, поєднання метформіну з іНЗКТГ-2, хоча і безпечно з точки зору розвитку гіпоглікемії, але не відповідає критерію патогенетичного лікування. Даний метааналіз не включав дослідження комбінації метформіну із аГПП-1 [30].

Останнім із досліджень, яке було оприлюднене в вересні 2019 року на 55-ій конференції Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD) в Барселоні професором Девідом Метьюз (David Matthews) (президент Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і почесний професор медицини Оксфордського університету, Великобританія (University of Oxford, UK)) було дослідження VERIFY. «Результати дослідження VERIFY однозначно демонструють, що рання комбінована терапія забезпечує більш значущі і тривалі довгострокові переваги для пацієнтів. Рекомендований нині метод стартової монотерапії з подальшою інтенсифікацією при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу є менш ефективною стратегією лікування», — прокоментував професор Девід Метьюз (David Matthews) [31].

VERIFY — унікальне п'ятирічне дослідження довгострокових результатів ранньої комбінованої терапії віддагліптином



і утримують його не менше року, 54% пацієнтів — на поетапній стратегії.

У дослідженні VERIFY використовувалися роздільні таблетовані форми випуску вілдагліптину (50 мг)/плацебо і метформін (500 мг) [32–34].

Таким чином, рання комбінована терапія вілдагліптином і метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу має переваги над стратегію поетапної інтенсифікації.

На сьогодні на ринку України вілдагліптин представлений виробником — АТ «Фармак». У переліку лікарських засобів цієї компанії є препарат Айгліп<sup>®</sup>, що не поступається за безпекою та ефективністю оригінальному препарату з діючою речовиною вілдагліптин та має доведену біоеквівалентність. А прийнятність ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- WHO. Diabetes, Geneva, 2018.
- IDF. Diabetes Atlas. Ninth edition, 2019.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Bodnar PM, et al. Endokrynologija: pidruchnyk dlja stud. vyshhyh med. navch. zakladiv, Vinnycja, 2017: 488 p.
- Botsyurko VI, Didushko OM, Kostitska IO. *Int J Endocrinol* 2018; 6(14): 56-58.
- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. *Diabetes* 2017; 66(2): 241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
- Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, et al. In: Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2020, available at: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>.
- Pankiv VI. *Int J Endocrinol* 2017; 1(13): 39-44. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.1.2017.96754>.
- Stanley S, Epstein S, Corkey BE, et al. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 179-186. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
- American Diabetes Association. *Clinical Diabetes* 2019; 37(1): 11-34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>.
- Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): S4-S6. <https://doi.org/10.2337/dc20-Srev/>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Shestakova EA. *Problemy Jendokrinologii* 2015; 5: 56-59. doi:10.14341/probl201561556-59.
- UKPDS. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Osataphan S, Chalermchai T, Ngaosuwan K. *J Diabetes* 2017; 9:267-274. doi: 10.1111/1753-0407.12410.
- Khunti S, Khunti K, Seidu S. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819844694. doi: 10.1177/2042018819844694.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 100. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>.
- Chernikov AA, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. *Saharnyj Diabet* 2017; 20(2): 126-134. doi: 10.14341/7674.
- Anoop Misra, Zachary Bloomgarden. *J Diabetes* 2018; 10(3): 186-187. doi: 10.1111/1753-0407.12622.
- Miller RG, Orchard TJ. *Diabetes* 2020; 69(3): 291-299. <https://doi.org/10.2337/db19-0514>.
- Dedov II, Shestakova MV. *Terapevt Arkh* 2015; 87(10): 4-10. doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
- Didushko OM. *Int J Endocrinol* 2020; 3(16): 35-40.
- Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rsheed AMB, et al. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(5): 791-794. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.004.
- Chia-Ter Chao, JuiWang, Jenq-Wen Huangc, et al. *J Diabetes Compl* 2020; 34(2). <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107492>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
- Gerstein H, Miller's ME, Byington's RP. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
- Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 410-417.
- Нyc' A. *Ukr Med Chasopys* 2020; 01: 23. doi: 10.1111/dom.12233.
- Matthews DR, Paldónius PM, Proot P, et al. *Lancet* 2019; 394(10208): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
- Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, et al. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 94-100. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.023.
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 179-186. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>.

## ПЕРЕВАГИ РАННЬОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛДАГЛІПТИНОМ І МЕТФОРМІНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Дідушко О. М.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології,  
м. Івано-Франківськ, Україна  
did-oksana@ukr.net*

Останні роки спостерігається тенденція до зростання кількості людей, які живуть із цукровим діабетом. Серед всіх пацієнтів з діабетом — понад 90% припадає на цукровий діабет другого типу (ЦД 2 типу). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2 типу частота діабетичних ускладнень також зростає. Однією із причин збільшення ризику макросудинних ускладнень розглядають клінічну інерцію, а раннім предиктором усладнень діабету — позитивну «метаболічну пам'ять» у пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу. Концепція «метаболічної пам'яті» передбачає необхідність досягнення максимально ефективного контролю глікемії вже при перших ознаках порушення вуглеводного обміну (наприклад, шляхом призначення комбінації ліків). За даними мета-аналізу досліджень із відносно коротким періодом спостереження комбінована терапія на ранніх стадіях метформіном з іДПП-4 є найбільш ефективною і безпечною. Особлива увага у статті приділяється нещодавно представленому дослідженню VERIFY. Це п'ятирічне дослідження довгострокових результатів ранньої комбінованої терапії вилдагліптіном і метформіном. Дослідження проводилося в 254 центрах 34 країн за участю 2001 пацієнта різної етнічної приналежності з недавно діагностованим ЦД 2 типу, які раніше не отримували лікування (рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у межах 6,5–7,5%) або отримували метформін не більше 1 місяця. Пацієнти були розділені на дві групи: одна отримувала монотерапію метформіном, друга — відразу комбінацію метформіну з вилдагліптіном. Основним параметром дослідження був час до невдачі стартової терапії і необхідності старту інсулінотерапії. Результати дослідження VERIFY однозначно демонструють, що рання комбінована терапія вилдагліптіном і метформіном забезпечує більш значущі і тривалі довгострокові переваги для пацієнтів. Рекомендований нині метод стартової монотерапії з подальшою інтенсифікацією при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу є менш ефективною стратегією лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, комбінована терапія, вилдагліптин, метформін, огляд.

## ПРЕИМУЩЕСТВА РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВИЛДАГЛИПТИНОМ И МЕТФОРМИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дидушко О. Н.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології,  
г. Івано-Франківськ, Україна  
did-oksana@ukr.net*

Последние годы наблюдается тенденция к росту числа людей, живущих с сахарным диабетом. Среди всех пациентов с диабетом — более 90% приходится на сахарный диабет второго типа (СД 2 типа). Важно, что с увеличением заболеваемости СД 2 типа частота диабетических осложнений также растет. Одной из причин увеличения риска макрососудистых осложнений рассматривают клиническую инерцию, а ранним предиктором усладнень диабета — положительную «метаболіческую память» у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Концепция «метаболіческой памяти» предусматривает необходимость достижения максимально эффективного контроля гликемии уже при первых признаках нарушения углеводного обмена (например, путем назначения комбинации лекарств). По данным мета-анализа исследований с относительно коротким периодом наблюдения комбинированная терапия на ранних стадиях метформином с иДПП-4 является наиболее эффективной и безопасной. Особое внимание в статье уделяется недавно представленному исследованию VERIFY. Это пятилетнее исследование долгосрочных результатов ранней комбинированной терапии вилдагліптіном и метформином. Исследование проводилось в 254 центрах 34 стран с участием 2001 пациента различной этнической принадлежности в дебюте СД 2 типа, ранее не получивших лечения (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в пределах 6,5–7,5%) или получали метформин не более 1 месяца. Пациенты были разделены на две группы: одна получала монотерапию метформином, вторая — сразу комбинацию метформина с вилдагліптіном. Основным параметром исследования было время до неудачи стартовой терапии и необходимости старта инсулинотерапии. Результаты исследования VERIFY однозначно показывают, что ранняя комбинированная терапия вилдагліптіном и метформином обеспечивает более значимые и длительные долгосрочные преимущества для пациентов. Рекомендуемый сейчас метод стартовой монотерапии с последующей интенсификацией при лечении пациентов с СД 2 типа является менее эффективной стратегией лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия, вилдагліптин, метформин, обзор.

**ADVANTAGES OF EARLY COMBINED THERAPY  
WITH VILDAGLIPTIN AND METFORMIN  
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DEABETES MELLITUS**

**O. M. Didushko**

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Chair of Endocrinology,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine  
did-oksana@ukr.net*

In recent years, there is a tendency towards an increasing number of people living with diabetes mellitus. Among all patients with diabetes, more than 90% have type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is important that besides increased T2DM morbidity, the frequency of diabetic complications is increasing too. Clinical inertia is considered as one of the causes of increased macrovascular complications risk, and the positive «metabolic memory» in patients newly diagnosed with T2DM as an early predictor of diabetic complications. The concept of «metabolic memory» allows for the necessity of maximally effective controlling glycemia already at first signs of impaired carbohydrate metabolism (e. g. administering a drug combination). According to meta-analysis data of study with a relatively short observation period, combined therapy with metformin and DPP-4 inhibitors in the early stages is most effective and safe. Peculiar attention is paid in the article to a recently presented study, VERIFY. This is a five-year-long study of long-term results of the early combined therapy with vildagliptin and metformin. The study was conducted in 254 research sites of 34 countries with 2001 patients of different ethnic backgrounds with recently diagnosed T2DM who had not gotten therapy earlier (glycated hemoglobin (HbA1c) level was 6.5–7.5%) or had gotten metformin for not longer than a month. The patients were divided into two groups: one group got monotherapy with metformin, the second one got metformin and vildagliptin combination straight away. The main parameter of the study was the time before unsuccessful starting therapy and the necessity to start insulin therapy. The results of the VERIFY study demonstrate unambiguously that the early combined therapy with vildagliptin and metformin ensures more significant and lasting long-term advantages for the patients. Nowadays recommended method of starting monotherapy with further intensification during the treatment of patients with T2DM is a less effective treatment strategy.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, combined therapy, vildagliptin, metformin, review.