

Позитивні ефекти Віддагліптину та його комбінації з Метформіном при терапії цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з коморбідною патологією

Я. А. Саєнко

Резюме

Останніми роками в патогенезі таких захворювань, як цукровий діабет, ожиріння, гіпертензія, розглядається і така важлива ланка патогенезу, як запалення. Запалення будь-якого генезу включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, які в свою чергу асоційовані з ендотеліальною дисфункцією, тому остання вважається спільною ланкою патогенезу цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та їх ускладнень. Сучасне лікування цукрового діабету 2-го типу передбачає застосування препаратів Метформіну та високо селективних інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), зокрема Віддагліптину. Використовуються також і комбінації цих двох препаратів, як, наприклад, у складі препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак». У даному огляді узагальнені результати найновіших світових досліджень ефектів комбінованих препаратів Метформіну та Віддагліптину на перебіг цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, серцево-судинних захворювань, когнітивних дисфункцій, тощо. Наведені також дані щодо молекулярних механізмів ендотеліопротективної функції зазначених препаратів.

Вступ

Протягом останніх років у патофізіології був значно змінений погляд на типовий патологічний процес запалення, що раніше розглядався, переважно, як гострий стан у відповідь на пошкодження клітин чи потрапляння до організму хвороботворного агента. Тепер запалення розглядається, як ланка патогенезу таких захворювань, що раніше не вважалися запальними, серед яких і цукровий діабет (особливо 2-го типу), і ожиріння, і гіпертензія та інші хронічні порушення. При цьому запалення за цих патологій носить переважно хронічний, затяжний та слабо виражений характер [1, 2, 3].

Запалення будь-якого генезу включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, що ведуть до уражень нормальної перфузії тканин, гіпоксичних явищ, накопичення ме-

таболітів, тощо. Порушення мікроциркуляції безпосередньо асоційовані з ушкодженою функцією ендотелію судин, так званою, ендотеліальною дисфункцією. Тому прийнято вважати, що саме ендотеліальна дисфункція є спільною ланкою патогенезу таких захворювань, як, зокрема, ожиріння та цукровий діабет 2-го типу, а також серцево-судинних захворювань, що розвинулися як самостійно, так і внаслідок зазначених патологій [4].

Сучасне лікування цукрового діабету 2-го типу передбачає застосування препаратів Метформіну та високо селективних інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), зокрема Віддагліптину. Використовуються також і комбінації цих двох препаратів, як, наприклад, у складі препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак». Такі комбіновані препарати мають ряд переваг не тільки у лікуванні гіперглікемії та цукрового діабету 2-го типу, а й у покращенні ендотеліальної дисфункції, зниженні запальних явищ, захисті ендотелію, покращенні мікроциркуляції. Вони також здатні не підвищувати

Я. А. Саєнко, к. мед. н.

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

ризик серцево-судинних подій та ускладнень і справляють позитивні ефекти на когнітивні функції. Ці та інші результати нових світових досліджень в цьому напрямку узагальнені у представленому огляді.

Молекулярні механізми дії комбінації Метформіну та інгібіторів ДПП-4

Незважаючи на широке використання як Метформіну та інгібіторів ДПП-4, механізми їх дії лишаються не до кінця з'ясованими. Так відомо, що Метформін справляє свій гіпоглікемічний ефект переважно через зниження глюконеогенезу в печінці, а також через протидію глюкагону та опосередкованої ним внутрішньоклітинної сигналізації. Основним внутрішньоклітинним компартментом, де справляє свій ефект Метформін, є мітохондрії, а однією з головних його молекулярних мішеней є протеїнкіназа, що активується АМФ (AMP-activated protein kinase (AMPK)) [5].

В той самий час ендотеліопротекторний, антидіабетичний та інші спектри терапевтичної активності інгібіторів ДПП-4 пов'язані, зокрема, не тільки з ефектами, опосередкованими глюкагоноподібним пептидом. У діабетичних мишей була продемонстрована здатність Віддагліптину активувати на ендотеліоцитах кальцієвий канал під назвою Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4. Через цей канал відбувається вхід кальцію всередину клітини, що, серед іншого, призводить до активації вже згаданої мішені Метформіну: протеїнкінази, що активується АМФ. Все це разом дозволяє протидіяти утворенню активних форм кисню та іншим патологічним наслідкам гіперглікемії. Такий механізм призводить не тільки до зниження та контролю глікемії але й безпосередньо пояснює властивості препарату попереджувати та покращувати перебіг ендотеліальної дисфункції [6].

Відтак стає очевидним, що комбіновані засоби лікування цукрового діабету 2-го типу, що містять у своєму складі обидва компоненти (Метформін та Віддагліптин) будуть справляти посилений, більш виражений та комплексний ефект, активуючи двома

різними шляхами протеїнкіназу, що активується АМФ, та справляючи виражений ендотеліопротекторний ефект, запобігаючи, відтак, порушенням мікроциркуляції та іншим патологічним процесам, що супроводжують цукровий діабет 2-го типу, ожиріння та інші супутні патології.

Результати клінічних досліджень

Протягом останніх років була проведена досить велика кількість клінічних досліджень ефектів Метформіну та Віддагліптину, як поокремо, так і в комбінації, при різних патологіях, що часто супроводжують цукровий діабет 2-го типу та ожиріння. Як вказувалося вище, майже при всіх таких патологіях спільною ланкою патогенезу є ендотеліальна дисфункція.

Результати досліджень Віддагліптину

Зокрема у роботі A. Schiappacassa та співавторів досліджувався цілий спектр параметрів, що невідкладно реагують на введення Метформіну чи Віддагліптину. Одним з таких параметрів була постпрандіальна ліпідемія, що сама по собі є фактором ризику серцево-судинних подій. В дослідженні брали участь наївні пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (індекс маси тіла більше 30 кг/м², всього 38 осіб віком від 19 до 50 років), які отримували збагачену ліпідами їжу та були рандомізовані за прийомом або Метформіну, або Віддагліптину. Функція ендотелію у цьому дослідженні оцінювалася за допомогою відео капіляроскопії та лазерного доплер флоуметра натще та через 30, 60, 120 і 180 хвилин після прийому збагаченої ліпідами дієти. Паралельно досліджувалися густина плазми крові, біомаркери запалення та окисного стресу, деякі гастро-інтестинальні пептиди та метаболічний профіль пацієнтів. При відсутності різниці між параметрами учасників дослідження на його початку, пізніше були виявлені деякі незалежні ефекти Метформіну та Віддагліптину. Зокрема, останній підвищував глюкагоно-подібний пептид 1, у порівнянні з Метформіном, суттєво змінював рівень інсуліну та, очікувано, пригнічував активність ДПП-4. Метформін

спричинював збільшення функціональної щільності капілярів та їх залучення у мікроциркуляцію, а Віддагліптин попереджував постпрандіальні зміни мікроциркуляції та вазомоторики [7].

Такі результати, продемонстровані на окремих препаратах, свідчать про гарні перспективи застосування комбінації Метформіну та Віддагліптину для попередження ендотеліальної дисфункції, зокрема постпрандіальної, викликаної дієтою з високим вмістом ліпідів.

Ці дані чудово узгоджуються із великим тайванським дослідженням щодо впливу Віддагліптину на розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та гострим коронарним синдромом чи інсультом в анамнезі. Було досліджено 3750 пацієнтів з страхової бази даних Тайваню, 1250 з яких отримували лікування Віддагліптином. Таке лікування, як показало статистичне дослідження, не асоціювалося із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності, інфаркту міокарду, інсульту чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Це опосередковано вказує на вазопротекторні властивості Віддагліптину та на відсутність необхідності не призначати його, чи переривати лікування ним, у разі наявності серцево-судинних подій в анамнезі пацієнта [8].

Схожі дані були також отримані японськими дослідниками. В ході трирічного постмаркетингового вивчення серцево-судинної ефективності та безпечності Віддагліптину в 3831 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу при середній тривалості лікування препаратом 2,7 років частота великих серцево-судинних подій становила 6 випадків на 1000 осіб в рік, що свідчить про високу толерантність до Віддагліптину та, відповідно, його безпечність у відношенні серцево-судинних захворювань [9].

Нарешті ще одне подібне дослідження виявило, що у порівнянні з плацебо, Віддагліптин не має суттєвих ефектів на фракцію викиду лівого шлуночка, але призводить до підвищення об'єму лівого шлуночка у пацієнтів із серцевою недостатністю та систо-

лічною дисфункцією лівого шлуночка на тлі цукрового діабету 2-го типу, що, попри недостатню клінічну ясність, не асоціювалося із збільшенням частоти серцево-судинних подій чи госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю [10, 11].

Таким чином, раннє застосування інгібіторів ДПП-4 дозволяє забезпечити гарний глікемічний контроль та захист ендотелію, що позитивно впливає не тільки на перебіг цукрового діабету 2-го типу, а й дозволяє попередити розвиток його ускладнень. Зокрема були продемонстровані властивості Віддагліптину попереджувати розвиток ураження нирок навіть у пацієнтів, що вже при виявленні цукрового діабету 2-го типу мали низьку клубочкову фільтрацію [12], знижувати ризик виникнення гострого панкреатиту [13], а також у пацієнтів із іншими ускладненнями [14]. Продемонстрована також ефективність додавання Віддагліптину до терапії інсуліном у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі [15].

Проте ще більш перспективним видається раннє застосування комбінованих препаратів Метформіну та Віддагліптину, таких як, наприклад, препарат «Айглімет» виробництва АТ «Фармак», про що детальніше мова піде нижче.

Результати досліджень Віддагліптину в комбінації з Метформіном

Велике світове дослідження в реальних умовах під назвою GUARD мало на меті дослідити ефективність та безпечність лікування як Віддагліптином окремо, так і його комбінацією з Метформіном. Зокрема єгипетське крило цього дослідження, що включало 2786 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (з них 655 пацієнтів отримували тільки Віддагліптин, а 2131 — його комбінацію з Метформіном) продемонструвало значне зниження глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} протягом 24 тижнів на 1,47 та 1,62 % відповідно. При чому обидва методи лікування переносилися легко, що документувалося наявністю побічних ефектів та дій [16].

Подібні результати спостерігалися у єгипетських пацієнтів із цукровим діабетом

2-го типу, що перебували додатково й на інсуліновій терапії. Так на 12-й тиждень лікування рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c знизився на $1,3 \pm 0,9$ % ($p < 0,0001$) у групі, що отримували Віддагліптин та Метформін й на $1,1 \pm 0,9$ % ($p = 0,0001$) у групі пацієнтів, що отримували тільки Віддагліптин, 27,1 % та 11,1 % пацієнтів відповідно досягли рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c < 7 % [17].

Інше рандомізоване, подвійно-сліпе, паралельне дослідження VERIFY мало на меті порівняти вплив на тривалість глікемії, яка оцінювалася за рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c, початкової терапії у пацієнтів з перше виявленим діабетом 2-го типу одразу комбінацією Метформіну з Віддагліптином з класичним покроковим стартом терапії одним лише Метформіном чи одним лише Віддагліптином. Дослідження виявило, що раннє застосування комбінованої терапії забезпечує більш значний та швидкий вплив на нормалізацію рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c, при чому такий ефект і тривав значно довше. Результати цього дослідження ставлять під певний сумнів правильність покрокового призначення терапії у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, оскільки для прийняття рішення про подальше лікування у класичній схемі необхідно дочекатися декомпенсації вуглеводного обміну, а також через додаткову ендотеліопротекцію, яку забезпечує комбінована схема [18, 19, 20].

Ще одним важливим дослідженням безпечності та ефективності поєднання Метформіну та Віддагліптину в одній таблетці для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу є рандомізоване, обсерваційне, мультицентрове випробування в умовах «реального

життя» G-FORCE. Це дослідження включало 1230 пацієнтів, частина з яких отримувала Метформін та Віддагліптин окремими формами випуску, а інша частина лікувалася поєднанням цих речовин у одній таблетці. Досліджуваним параметром ефективності лікування був рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c, а безпечність препарату визначалася за частотою виникнення побічних явищ чи ускладнень основного захворювання. Дане випробування показало, що у «реальному житті» протягом 180-ти днів спостереження поєднання Віддагліптину та Метформіну в одній таблетці було не менш ефективним щодо контролю глікемії та не більш небезпечним, ніж одночасна терапія цими препаратами в різних формах випуску [21].

Таке дослідження наглядно демонструє безпечність ефективність та зручність застосування препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак» у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу.

Крім того, додавання Віддагліптину до терапії Метформіном у пацієнтів похилого віку із ризиком розвитку порушень зі сторони психіки ефективно попереджувало розвиток когнітивних дисфункцій у порівнянні з монотерапією [22].

Отже, раннє застосування комбінованих препаратів Метформіну та Віддагліптину на кшталт препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак» забезпечує потужний своєчасний глікемічний контроль, ендотеліопротекторну функцію, попередження розвитку ускладнень цукрового діабету другого типу та більше відповідає сучасному розумінню ланок патогенезу, залучених у розвиток цукрового діабету другого типу, ожиріння та інших асоційованих із ними захворювань.

Література

1. E. P. C. van der Vorst, L. J. F. Peters, M. Müller, S. Gencer, Y. Yan, C. Weber, Y. Döring, G-Protein Coupled Receptor Targeting on Myeloid Cells in Atherosclerosis, *Front Pharmacol* 10, 531 (2019).
2. M. Abbasalizad Farhangi, M. Vajdi, L. Nikniaz, Z. Nikniaz, The interaction between dietary inflammatory index and 6 P21 rs2010963 gene variants in metabolic syndrome, *Eat Weight Disord* (2019), doi:10.1007/s40519-019-00729-1.
3. E. G. Bentley, G. Pugh, L. R. Gledhill, R. J. Flynn, An analysis of the immune compartment within bovine adipose tissue, *Dev. Comp. Immunol.* 100, 103411 (2019).
4. Е.А. Шестакова. Возможности ранней комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. // *Проблемы эндокринологии*, 5, 2015. doi: 10.14341/probl201561556-59.
5. Ida Pernicova & Márta Korbonits. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. // *Nature Reviews Endocrinology*, 2014;Vol.10,pp143–156.

6. Peng Gao, Li Li, Xiao Wei, et al. Activation of Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 by DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) Inhibitor Vildagliptin Protects Against Diabetic Endothelial Dysfunction // *Hypertension*. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.119.13778.
7. Alessandra Schiappacassa, Priscila A. Maranhão, Maria das Graças Coelho de Souza, et al. Acute Effects of Metformin and Vildagliptin after a Lipid-Rich Meal on Postprandial Microvascular Reactivity in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Trial. // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3228; doi:10.3390/jcm9103228.
8. Dong-Yi Chen, Yan-Rong Li, Chun-Tai Mao, et al. Cardiovascular outcomes of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. // *J Diabetes Investig.* 2020;11(1):110-124. doi: 10.1111/jdi.13078.
9. Yosuke Ishida, Hiroki Murayama, Yohei Shinfuku et al. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan. // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020, DOI: 10.1080/14740338.2020.1740679
10. John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Geremia B. Bolli, et al. Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure; (NCT00894868) (*J Am Coll Cardiol HF* 2017)
11. Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 23–28.
12. Roberto Trevisan. The Role of Vildagliptin in the Therapy of Type 2 Diabetic Patients with Renal Dysfunction. // *Diabetes Ther.* 2017, DOI 10.1007/s13300-017-0302-3.
13. Rachael Williams, Wolfgang Kothny, Carmen Serban, Sandra Lopez-Leon, Raymond Schlienger. Pancreatic safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A European, noninterventional, postauthorization safety study. // *Endocrinol Diab Metab.* 2019;2:e00052. DOI: 10.1002/edm2.52.
14. Gillian M. Keating. Vildagliptin: A Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. // *Drugs* (2014) 74:587–610, DOI 10.1007/s40265-014-0199-3
15. Marion Munch, Laurent Meyer, Thierry Hannedouche, et al. Effect of adding vildagliptin to insulin in haemodialysed patients with type 2 diabetes: The VILDDIAL study, a randomized, multicentre, prospective study. // *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:978–987. DOI: 10.1111/dom.13988
16. Salah Shelbaya & Sameh Rakha (2017): Effectiveness and safety of vildagliptin and vildagliptin add-on to metformin in real-world settings in Egypt – results from the GUARD study, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2016.1277199.
17. Ibrahim El Ebrashy, Nabil El Kafrawy, Rana Raouf, Diana Yousry. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. // *Diabetes research and clinical practice*, 162, (2020), 108042. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108042>
18. David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, 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.
19. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверья и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(6):334–339. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.
20. М.В. Шестакова, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, и др.. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование Verify и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным сд 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. // *Сахарный диабет.* 2020;23(1):106-110. doi: 10.14341/DM12404.
21. Luc Van Gaal . Michel P. Hermans . Evis Daci. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in “Real-World” Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. *Diabetes Ther.* 2019, <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0601-y>.
22. Esra Ates Bulut, Zehra Yagmur Sahin Alak, Ozge Dokuzlar, et al. Cognitive and metabolic outcomes of vildagliptin addition to the therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: 26 week follow-up study. // *Archives of Gerontology and Geriatrics* 88 (2020) 104013. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104013>.

Positive effects of Vildagliptin and its combinations with Metformin in therapy of patients with type 2 diabetes and comorbid pathology

Ya. A. Sayenko

Abstract

In recent years, in the pathogenesis of such diseases as diabetes, obesity, hypertension, such an important link of pathogenesis as inflammation is also considered. Inflammation of any genesis is included in its own in the development of microcirculation disorders, which in turn are associated with endothelial dysfunction. Therefore, the latter is considered a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes, obesity and their complications. Modern treatment of type 2 diabetes involves the use of Metformin and highly selective dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, in particular Vildagliptin. There are also combinations of these two medications, as, for example, in the composition of the medication "Aiglimet" produced by Ukrainian company Farmak. This review summarizes the results of the latest global research effects of combination of the medications Metformin and Vildagliptin on the course of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular diseases, cognitive dysfunctions, etc. There are also data on molecular mechanisms of the endothelioprotective functions of these medications.

Keywords: type 2 diabetes, endothelial dysfunction, treatment of type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors.