

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВІЛДАГЛІПТИНУ В РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СИТУАЦІЯХ\*

Орлик О. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна  
*Viktoria.Dost@arterium.ua*

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) продовжує залишатись одним із найбільш розповсюджених захворювань у світі. Не дивлячись на безліч наукових досліджень, присвячених вивченню дії різних антигіперглікемічних препаратів, інформації щодо профілактики ЦД: раціональному харчуванню та фізичній активності, кількість пацієнтів стрімко зростає. Так, за даними останнього 8-го Атласу Всесвітньої федерації ЦД, що відображає найактуальнішу інформацію про захворюваність та розповсюдженість цього захворювання у світі, кількість хворих на ЦД перевищує 425 млн чоловік, це означає, що кожна одинадцята людина на земній кулі страждає на це захворювання. За даними ВООЗ, кількість хворих у 2040 р. може досягти 642 млн., що становить 6,3 % населення світу. В Україні захворюваність на ЦД становить 3 %, але фактична кількість таких хворих у майже у 3 рази більше, кількість офіційно зареєстрованих пацієнтів на ЦД перевищує 1,2 млн. В Європі близь-

ко 60 млн. людей мають ЦД, що становить 9,1 % від популяції. Частота зустрічаємості ЦД 2-го типу серед осіб до 50 років, становить 1–2 %, а серед осіб віком старше 65 років — понад 10%. Число хворих на ЦД подвоюється кожні 15 років, що дозволяє вважати цю хворобу епідемією [1].

ЦД є основним фактором ризику серцево-судинних ускладнень, а також провідною причиною захворювання нирок. Так, на тлі цукрового діабету розвивається майже 44 % випадків ниркової недостатності (решта випадків спричинені гіпертензією (26,8 %), гломерулонефритом (7,6 %), полікістозом нирок (3 %), урологічними захворюваннями (2 %) та іншими захворюваннями (17 %) [2]. За даними літератури у 15–40 % пацієнтів із ЦД 2-го типу визначається хронічна хвороба нирок (ХХН). Нажаль при ХХН, із зниженням швидкості клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв. / 1,73 (ХХН 3 ст.) різко зростає коло призначення певних пероральних цукрознижувальних препаратів [3].

\* 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 19.09.2019.

Досить сумним фактом є те, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, патологічні процеси стрімко прогресують та більше 50 %  $\beta$ -клітин підшлункової залози вже втрачено [4]. Нещодавно, в якості препаратів другої лінії цукрознижувальної терапії, лікарі досить широко використовували препарати сульфонілсечовини, актуальність яких не згасла і сьогодні, завдяки їх вираженій цукрознижувальній здатності та демократичній собівартості. В той же час, беручи до уваги прогресуючий характер ЦД та деструкцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози, тривале застосування цього класу препаратів поступово наближує пацієнтів із ЦД до інсулінотерапії, яка може знадобитись у похилому та навіть у старечому віці. У нових рекомендаціях ADA підкреслюється важливість індивідуальної фармакотерапії у пацієнтів старше 65 років з метою максимального спрощення лікувальної схеми і зниження ризику гіпоглікемій [5]. Інсулінотерапія в осіб похилого віку може бути досить складною для розуміння та виконання для цієї категорії хворих, особливо інтенсивна схема інсулінотерапії (наприклад режим базис-болус), в якій необхідно постійно розраховувати кількість хлібних одиниць та проводити моніторинг глікемії протягом дня.

З появою нового класу цукрознижуючих препаратів — групи інгібіторів діпептидилпептидази-4 (ДПП-4) істотно розширилися можливості терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Відагліптин — перорально

активний селективний інгібітор ДПП-4, який має кілька бажаних фармакокінетичних властивостей, що сприяють його меншій варіабельності та низькому потенціалу взаємодії з іншими препаратами. Основна дія препарату направлена на підвищення активності власних інкретинів в організмі, що забезпечує перевагу в порівнянні з іншими класами препаратів для лікування ЦД2. Інгібітори ДПП-4 підвищують рівень ендогенного інсуліну, знижують рівень глюкагону в плазмі крові і пригнічують глюконеогенез в печінці, зменшують інсулінорезистентність, забезпечуючи повноцінний глікемічний контроль. Їжа не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику відагліптину, тому препарат можна приймати незалежно від їжі. На сьогодні ця група препаратів займає важливе місце в арсеналі лікаря-ендокринолога, маючи широкий спектр призначення у пацієнтів із ЦД 2-го типу у будь-якій віковій групі, що дозволяє застосовувати дані препарати як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з традиційними цукрознижувальними засобами, в тому числі з препаратами інсуліну. Інгібітори ДПП-4 мають глюкозозалежний механізм дії і продовжують активність ендогенного ГПП-1, завдяки чому мають високу ступінь безпеки і добре переносяться пацієнтами із ЦД 2-го типу. До того ж Відагліптин має низький ризик гіпоглікемії та нейтральний вплив на масу тіла [6].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ефективність та безпечність відагліптину (Гліптар, таблетки, виробництва ПАО «Київмедпрепарат». Корпорація «Артериум» — діюча речовина відагліптин) доведена численними міжнародними клінічними дослідженнями. Усі дослідження були плацебо контрольованими багаточетровими подвійними сліпими з паралельними групами [7]. Відагліптин уповільнює деградацію інкретинів в організмі і продовжує дію ендогенних інкретинів, в результаті відбувається стимуляція секреції інсуліну, тільки якщо рівень глікемії перевищує норму. На тлі прийому віда-

гліптину відбувається пригнічення секреції глюкагона, стимуляція проліферації бета-клітин і завдяки цьому — відновлення до певного ступеня  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози.

В цій статті представлено аналіз досліджень, де вивчалась дія відагліптину в якості монотерапії, в подвійній або потрійній комбінації з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами та в поєднанні з інсуліном. Представлені результати досліджень, в яких порівнювали дію відагліптину з іншими препаратами іДПП-4, вивчали вплив відагліптину

на фактори згортання крові, функцію ендотелію та рівень оксидативного стресу.

Також в статті представлені клінічні випадки, в яких добре видно доцільність

та ефективність призначення вілдагліптину різним категоріям пацієнтів із ЦД 2-го типу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Вілдагліптин в якості монотерапії.

Традиційно іДПП-4 рекомендують в якості препаратів другої лінії терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, однак існують переконливі дані про використання цих препаратів в клінічній практиці в якості стартової терапії. М. Р. Yavroulou та співавтори (2015) провели 12-місячне клінічне дослідження амбулаторних пацієнтів із ЦД2, використовуючи вілдагліптин в якості препарату першої лінії. В дослідженні приймав участь 91 пацієнт із вперше виявленим ЦД 2 типу, амбулаторно кожному було призначено монотерапію вілдагліптином в дозі 100 мг на добу протягом 4 місяців, з подальшим спостереженням один раз в 4 місяці протягом року. В залежності від результату HbA1c пацієнтам додавали до лікування метформін або глімепірид. Рівень HbA1c на монотерапії вілдагліптином знизився (з  $8,16\% \pm 1,60$  до  $7,52\% \pm 1,60$ ,  $p < 0,001$ ). У 39 % пацієнтів було досягнуто цільового рівня HbA1c  $\leq 7,0\%$  до кінця 4-го місяця дослідження. Середнє вимірювання HbA1c достовірно корелювало з вихідними значеннями ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Наприкінці дослідження 35 % пацієнтів залишились на монотерапії вілдагліптином, решті знадобилась додаткова цукрознижувальна терапія. Таким чином, вілдагліптин добре переноситься в якості монотерапії або в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами, але більшість пацієнтів потребують посилення терапії в динаміці [8].

### Вілдагліптин в комбінації з метформіном.

Враховуючи прогресуючий перебіг ЦД 2-го типу, монотерапія не забезпечує достатнього глікемічного контролю з плином часу. Згідно з результатами дослідження UKPDS, вже через три роки після встановлення діагнозу, необхідність комбінованої терапії виникає у 45 % пацієнтів, а через дев'ять років — вже у 75 %. Препарати суль-

фонілсечовини традиційно додавали в якості другої лінії цукрознижувальної терапії при незадовільному глікемічному контролі. Але на тлі прийому цих препаратів можуть виникати певні небажані побічні явища, в числі яких підвищений ризик гіпоглікемій та прибавка маси тіла. Інгібітори ДПП-4 не програють у ефективності препаратам сульфонілсечовини, мають низький ризик гіпоглікемій та нейтральний вплив на масу тіла, до того ж, за результатами проспективних досліджень, не збільшують серцево-судинний ризик. Сучасна стратегія лікування ЦД основним чином спрямована на урахування індивідуальних особливостей кожного пацієнта до яких відносяться: індивідуальні цілі глікемії, ускладнення ЦД, вік пацієнта, супутня патологія та інше. За останніми рекомендаціями Американської Асоціації Клінічних Ендокринологів 2018 року, призначення іДПП-4 рекомендовано в якості препаратів другої лінії цукрознижувальної терапії, на відміну від препаратів сульфонілсечовини, використовувати які рекомендовано з обережністю по причині ризику гіпоглікемій [9]. Комбінація метформіну з вілдагліптином дозволяє впливати на патогенетичні механізми розвитку ЦД 2 типу. Клінічними перевагами цієї комбінації є низький ризик гіпоглікемій, потенціювання та посилення цукрознижувального ефекту, нейтральний вплив на масу тіла. За літературними даними метформін здатен посилювати синтез ГПП-1, таким чином метформін в комбінації з вілдагліптином здатні збільшувати та подовжувати інкретинову активність [10].

### Вілдагліптин та інсулін.

У 2015 році Т. Hirose та співавтори провели 12-тижневе плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінки ефективності та безпечності вілдагліптину, як доповнення до терапії інсуліном або метформіном

у пацієнтів із ЦД 2-го типу та неадекватним глікемічним контролем. Пацієнти були рандомізовані на тих, що отримували до вищезгаданої схеми вілдагліптин 100 мг на добу (по 50 мг двічі на день) або лікування плацебо у співвідношенні 1 : 1. Первинною кінцевою точкою було визначення рівня HbA1c в порівнянні з вихідним. Вторинні кінцеві точки включали частку пацієнтів, що досягли цільового рівня HbA1c  $\leq 6,5\%$ ,  $< 7,0\%$  та  $< 7,0\%$  у пацієнтів з вихідним рівнем HbA1c  $\leq 8,0\%$ , а також нормоглікемії натще через 12 тижнів лікування. Для виявлення будь яких небажаних побічних явищ або гіпоглікемії проводили регулярний моніторинг. З 156 пацієнтів 96,8% завершили дослідження (група вілдагліптину, n = 76; плацебо, n = 75). Демографічні та клінічні дані пацієнтів були схожими у групах. Додавання вілдагліптину призвело до статистично значущого зниження HbA1c в усіх групах після 12 тижнів лікування ( $-1,01 \pm 0,06\%$ ,  $p < 0,001$ ). Середній рівень глікемії натще також знизився ( $-1,2 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Загальна частота небажаних явищ була схожою між групами (вілдагліптин — 46,2%, плацебо — 43,6%). Частота гіпоглікемії була низькою, про випадки важкої гіпоглікемії повідомлень не було. В цілому вілдагліптин переносився добре, в даній популяції пацієнтів мав профіль безпеки аналогічний плацебо [11].

#### **Вілдагліптин в потрійній комбінованій терапії.**

Для визначення клінічних переваг іДПП-4 в комбінованій потрійній цукрознижувальній терапії, А.Н. Barnett та співавтори провели аналіз баз даних PubMed в період з листопада 2013 р. по січень 2015 р. Дослідження включали дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу, що отримували потрійну комбінацію пероральних цукрознижувальних препаратів, включаючи іДПП-4 (в т. ч. вілдагліптин), більше 18 тижнів. В огляд було включено 17 клінічних досліджень, в яких оцінювали ефективність вілдагліптину в комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіонами або інгібіторами SGLT2. При додаванні вілда-

гліптину до терапії даними препаратами (потрійна комбінація), покращився глікемічний контроль та відмічено добру переносимість. Випадки гіпоглікемії було зареєстровано лише в комбінації з сульфонілсечовиною. Таким чином, потрійну пероральну комбінацію цукрознижувальних препаратів, включаючи вілдагліптин, слід вважати ефективною відносно зниження ризику гіпоглікемії, а також альтернативною призначення інсулінотерапії [12].

#### **Вплив вілдагліптину на фактори згортання крові.**

Відомо, що ЦД є одним з факторів ризику розвитку атеротромбоза. Для вивчення ефектів вілдагліптину на фактори згортання крові, що асоціюються із ЦД, S. Khan та співавтори у 2015 році провели 3 тижневе дослідження, де визначали активований частковий тромбопластичний час (АЧТЧ), протромбіновий час, рівень фібриногену, маркери запалення, С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини альфа (TNF-альфа), ліпідний профіль, рівні тромбоцитів та лейкоцитів, а також фібринолітичну активність плазми. Вілдагліптин значно знижував рівень холестерину, тригліцеридів, фібриногена, С-реактивного білка та фактора TNF-альфа, збільшував АЧТЧ. Результати даного дослідження демонструють здатність вілдагліптину впливати на біомаркери, що пов'язані з прогресуванням тромбозу, запалення та гіперкоагуляції при ЦД [13].

#### **Вплив вілдагліптину на функцію ендотелію.**

Метою дослідження Cosenso – L. N. Martin та співавторів (2015) було оцінити вплив вілдагліптину на функцію ендотелію у хворих із ЦД 2-го типу та артеріальною гіпертензією (АГ). В дослідженні приймало участь 50 пацієнтів віком старше 35 років із ЦД 2-го типу з АГ без серцево-судинних захворювань, пацієнтів розподілили на дві групи: перша група отримувала вілдагліптин з метформіном, друга — глібенкламід з метформіном.

Пацієнтам визначали рівень глікемії, глікованого гемоглобіну, загального холе-

стерину, ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, креатиніну, АЛТ, С-реактивного білка та мікроальбумінурії. Усім пацієнтам проводили добове моніторування артеріального тиску, а також оцінювали функцію ендотелію та артеріальної жорсткості в обох групах до та через 12 тижнів від початку лікування. Отримані результати продемонстрували, що вілдагліптин покращує функцію ендотелію у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ в порівнянні з пацієнтами, що отримували глібенкламід незалежно від ступеню глікемічного контролю [14].

#### Порівняння вілдагліптину з іншими препаратами іДПП-4.

Для порівняння ефективності вілдагліптину з іншими представниками групи іДПП-4 вчені провели відбір статей по базі даних PubMed (MedLine), в яких описували дослідження порівняння вілдагліптину з іншими представниками препаратів з інкретиновою активністю.

Важлива інформація була отримана в дослідженні Marfella R. та співавт., в якому проводили пряме порівняння вілдагліптину та ситагліптину. В дослідженні взяли участь 38 пацієнтів із ЦД 2 типу та незадовільним контролем глікемії на монотерапії метформіном (добова доза 3000 мг на добу). Пацієнти були розподілені на 2 групи: в одній до терапії метформіном додавали вілдагліптин 100 мг на добу (по 50 мг 2 рази), в іншій — ситагліптин 100 мг на добу. Усім пацієнтам проводили безперервний моніторинг глікемії (БМГ) протягом 48 годин початково та по закінченню 3 місяців терапії. Протягом дослідження оцінювали наступні показники: рівень HbA<sub>1c</sub>, глюкози плазми натще (ГПН), постпрандіальної глікемії (ППГ), а також рівень ГПП-1, глюкагона та середню амплітуду добових коливань глікемії (САКГ). Динаміка зниження рівня HbA<sub>1c</sub>, ГПН та ППГ виявилась порівняною в обох групах терапії без достовірної різниці. В той же час, між групами виявлена різниця по САКГ; а саме, вілдагліптин сприяв вираженому зниженню САКГ в порівнянні з ситагліптином. Цікавим виявилось те, що достовір-

но більша та постійна добова активність ГПП-1 також спостерігалась після додавання вілдагліптину до метформіна. До того ж, концентрація глюкагона в плазмі крові була значно нижчою у пацієнтів, що отримували вілдагліптин. [15]. В дослідженні було продемонстровано переваги вілдагліптину над ситагліптином по наступним напрямкам впливу: більш виражене зниження САКГ; більш високі значення ГПП-1 в періодах між прийомами їжі та більш виражене пригнічення секреції глюкагону. Така різниця між іДПП-4 може бути пов'язана як з особливостями взаємодії з молекулою ДПП-4 так і різною біодоступністю препаратів [16]. У 2012 р. R. Marfella та співавт. представили результати іншого проспективного рандомізованого дослідження, в якому вивчали вплив добових коливань глікемії на рівень оксидативного стресу на тлі терапії вілдагліптином та ситагліптином у пацієнтів, що приймали метформін та мали незадовільний метаболічний контроль. В дослідження було відібрано 90 пацієнтів із ЦД 2-го типу: 45 пацієнтів було рандомізовано в групу ситагліптину (отримували 100 мг 1 раз на добу), решта 45 пацієнтів отримували вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу. Усім пацієнтам визначали маркери системного запалення (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-18 (ІЛ-18), фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), САКГ за допомогою підшкірного 48-годинного моніторингу глюкози на початку дослідження та через 12 тижнів. Зниження САКГ супроводжувалось зменшенням оксидативного стресу та маркерів системного запалення. Зниження САКГ було більш вираженим в групі вілдагліптину. Загалом в обох групах виявлено, що зміна рівня нітротірозина була пов'язана із САКГ ( $r = 0,503$ ,  $p = 0,001$ ) та рівнем ППГ ( $r = 0,299$ ,  $p = 0,004$ ); в той же час не було виявлено кореляції з рівнем HbA<sub>1c</sub> ( $r = 20,007$ ,  $p = NS$ ) або ГПН ( $r = 0,057$ ,  $p = NS$ ). Окрім цього, САКГ була пов'язана з рівнем ІЛ-6 ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,001$ ), ІЛ-18 ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,001$ ), а концентрація ФНП- $\alpha$  — з ГПН ( $r = 0,508$ ,  $p = 0,001$ ). Встановлено кореляцію між концентрацією ППГ та рівнем ІЛ-6 ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,001$ ), ІЛ-18 ( $r = 0,283$ ,  $p = 0,001$ ), а також

між вмістом ФНП-а; у пацієнтів, що отримували вілдагліптин була значно нижче САКГ ( $110,5 \pm 33,5$  vs.  $129,4 \pm 45,1$  мг/дл;  $p = 0,040$ ); при цьому значної різниці у рівні HbA1c між групами лікування відмічено не було [17].

### Результати застосування вілдагліптину у пацієнтів із ЦД 2-го типу в різних клінічних ситуаціях.

#### Клінічний розбір пацієнта № 1.

У відділення ендокринології та терапії поступив пацієнт С., 72 років, із скаргами на часті гіпоглікемії, що чередуються з гіперглікемією, виражену загальну слабкість, порушення пам'яті, болі в ногах.

*Із анамнезу:* ЦД 2-го типу виявлено більше 20 років тому, з початку захворювання приймав різні цукрознижувальні препарати. Останні 2 роки на інтенсивній інсулінотерапії, отримував інсулін середньої тривалості дії двічі на день в 8:00 — 12 Од у 22:00 — 12 Од, та інсулін короткої дії перед кожним прийомом їжі. При детальному опитуванні з'ясувалось, що пацієнт не навчений системі хлібних одиниць, інсулін короткої дії розраховувати не вмів, дієти не дотримувався. При вивченні щоденника вимірювань глікемії пацієнта на тлі проводимої терапії, показники глікемії протягом дня були наступними: 12,4 ммоль/л — 3,2 ммоль/л — 16,8 ммоль/л — 5,2 ммоль/л. Об'єктивно: загальний стан середнього ступеню важкості, вага 70 кг, зріст 170 см.

При лабораторному обстеженні рівень HbA1c — 8,5 %, ТТГ — 40 мОд/л (норма 0,4–4,0); інші результати лабораторних аналізів в нормі; швидкість клубочкової фільтрації 68 мл/хв / 1,73. Із супутньої патології: артеріальна гіпертензія, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз середнього ступеню важкості. З приводу гіпотиреозу протягом 3 років приймає L тироксин в дозі 75 мкг/годину, ТТГ не контролює, доза тироксину не змінювалась.

*Обговорення.* У пацієнта: цукровий діабет 2-го типу, важка форма, стадія декомпенсації. Діабетична дистальна сенсорна і сенсомоторна нейропатія, больова форма. Діабетична хвороба нирок II ст. (ШКФ — 68 мл/хв. / 1,73). ХНН — 0. Діабетична ен-

цефалопатія. Аутоімунний тиреоїдит. Дифузний зоб 1 ст., гіпотиреоз, середнього ступеня важкості.

Враховуючи важкий перебіг цукрового діабету, ускладнення, супутню патологію, а також похилий вік пацієнта лікувальна тактика, в першу чергу, має бути направлена на максимальне спрощення схеми цукрознижувальної терапії та зниження ризику гіпоглікемій. В данному випадку інтенсивна інсулінотерапія не є доцільною. Враховуючи швидкість клубочкової фільтрації та відсутність протипоказань, логічним було додавання до схеми метформіну. Основою успішного лікування ЦД є дієта. Пацієнту було проведено корекцію в раціоні та помірне збільшення квоти білку. Було призначено наступну схему:

Аналог інсуліну тривалої дії в 22:00 — 14 Од — корекція дози інсуліну в залежності від глікемії натще, титрація дози в амбулаторному режимі до досягнення глікемії натще — 7 ммоль/л.

Метформін 500 мо по 1 таблетці двічі на день під час або після їжі.

Гліптар 50 мг по 1 табл 2 рази на день до або після їжі.

Збільшити дозу L-тироксину до 125 мкг/добу — контроль ТТГ через місяць для можливої корекції дози L-тироксину.

На тлі проводимої терапії глікемія пацієнта нормалізувалась, гіпоглікемій не було, лікування переносив добре.

*Коментар:* В данному випадку призначення Гліптару (Вілдагліптин корпорації Артеріум) та корекція схеми цукрознижувальної терапії допомогли уникнути гіпоглікемій та досягти цільових значень глікемії у пацієнта.

#### Клінічний розбір пацієнта № 2.

На консультацію звернулася жінка С., 56 років, зріст 158 см, вага 90 кг (ІМТ-36,1 кг/м<sup>2</sup>), зі скаргами на виражену загальну слабкість, прибавку маси тіла на 8 кг за останній рік, часто рецидивуючий вагінальний кандидоз, нічну поліурію. Перелічені скарги з'явилися протягом останнього року. Не обстежувалась, до лікаря не зверталась.

При обстеженні: рівень HbA1c — 8,1%, глюкоза натще 11,0 ммоль/л (венозна кров),

в загальному аналізі сечі — глюкоза 20 ммоль/л, ацетон — від'ємний; решта результатів лабораторних аналізів крові в межах норми, швидкість клубочкової фільтрації 80 мл/хв. / 1,73. В анамнезі хронічний піелонефрит.

*Обговорення.* У пацієнтки вперше виявлений цукровий діабет. Ожиріння 2 ступеня. Хронічний піелонефрит в стадії ремісії.

Враховуючи міжнародні рекомендації, препаратом першої лінії цукрознижувальної терапії є метформін, беручи до уваги рівень HbA1c можна починати лікування з монотерапії метформіном на тлі модифікації способу життя та корекції раціону харчування. У данної пацієнтки не було протипоказів для призначення метформіну, але нажалі після початку лікування метформіном було діагностовано його непереносимість, яка зберігалась протягом тривалого часу. Навіть після заміни звичайного метформіну на XR форму побічні

явища зберігались. У пацієнтів із ЦД 2 типу, при наявності протипоказів або при непереносимості метформіну, в якості препарату першої лінії може бути обраний будь який таблетований цукрознижувальний препарат, за відсутності протипоказів. Пацієнтці були дані рекомендації по корекції раціону, модифікації способу життя та призначено Гліптар (вілдагліптин, корпорації Артеріум) 50 мг по 1 таблетці двічі на добу до або після їжі. Лікування пацієнтки переносило добре. Через 3 місяці терапії вілдагліптином рівень HbA1c знизився до 6,8 %.

*Коментар.* В данному клінічному випадку, враховуючи наявність у пацієнтки ЦД 2-го типу та ожиріння, можливо було б призначити пацієнтці препарати класу інгібітори НЗКТГ-2, враховуючи їх позитивний вплив на зниження маси тіла та глікемії, однак у пацієнтки в анамнезі є хронічний піелонефрит та часто рецидивуючий вагінальний кандидоз.

## ВИСНОВКИ

Вілдагліптин (Гліптар таблетки, корпорації Артеріум) — сучасний цукрознижувальний препарат з потужною доказовою базою, доведеною ефективністю та безпекою, як в монотерапії, так і в подвійній або потрійній комбінації з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами та в поєднанні з інсуліном. Вілдагліптин покращує функцію ендотелію у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ в порівнянні з ПСС незалежно від ступеню глікемічного контролю, здатен впливати на біомаркери, що пов'язані з прогресуванням тромбозу, запалення та гіперкоагуляції при ЦД, впливає на рівень оксидативного стресу. Цей препарат має низький ризик гіпоглікемії, а отже має широкий спектр призначення пацієнтам із ЦД 2-го типу в різних клінічних ситуаціях.

ПСС, маючи багаторічний досвід ефективності та безпеки, все ще залишаються актуальними в лікуванні ЦД 2-го типу. Причин цьому декілька: Глімепірид (Дімаріл корпорації Артеріум) має виражену цукрознижувальну дію (навіть у невеликій дозі 1 мг), що дозволяє швидко досягти цільових рівней глікемії, та невисоку вартість, має ідеальне співвідношення ціна-якість. При високих рівнях HbA1c (> 9 %) обоснованою є комбінована терапія, яку доцільно проводити глімепіридом у різноманітних раціональних комбінаціях: з метформіном, інгібіторами НЗКТГ-2, агоністами рецепторів ГПП-1 або іДПП-4 або із базальним інсуліном.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. Prudius PG, Vlasenko MV, Kostjuk NV. Dostupno pro cukrovij diabet, *Vinnycja*, 2018: 3-4.
2. United States Renal Data System. *USRDS* 2007.
3. Pyram R, et al. *Maturitas*. 2012; 71: 94-103; doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.009.
4. Middleton RJ, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 88-92. doi: 10.1093/ndt/gfi163.
5. Kendall DM, et al. *Am J Med* 2009; 122(6): S37-S50 doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.015.
6. Vlasenko MV, Man'kovs'kyj BM. Taktyka vedennja hvo-ryh na cukrovij diabet. Posibnyk v tablycjah (dlja endokrynologiv), *Kyiv*, 2018: 19 p.
7. Chen XW, He ZX, Zhou ZW, et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015; 15. doi:10.1111/1440-1681.12455.
8. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa: problemy i reshe- nija, *Moskva*, 2011: 704 p.
9. Yavropoulou MP, Pikilidou M, Kotsa K, et al. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 22:14-68. doi: 10.1186/s40200-015-0194-6.
10. Garber AJ, et al. *Endocrine Pract*. 2018; 24(1). doi: 10.4158/CS-2017-0153.
11. Bosi E, et al. *Diabetes Care*. 2007; 30: 890-895. doi: 10.2337/dc06-1732.
12. Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I. *Diabetes Ther*. 2015; 6(4): 559-571. doi: 10.1007/s13300-015-0147-6.
13. Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, Kalra S. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(10): 1919-1931. doi: 10.1185/03007995.2015.1081589.
14. Khan S, Khan S, Panda BP, et al. *Exp Opin Ther Targets*. 2015;19(12): 1607-1616. doi: 10.1517/14728222.2016.1086338.
15. Cosenso-Martin LN, Giollo-Junior LT, Martinelli DD, et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 26(7): 70. doi: 10.1186/s13098-015-0062-z.
16. Marfella R, Barbieri M, Grella R, et al. *J Diab Compl* 2010; 24(2): 79-83. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004.
17. Neumiller JJ. *J Am Pharm Assoc*. 2009; 49(1): 16-29. doi: 10.1331/JAPhA.2009.09078.
18. Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11-92. doi: 10.1186/1475-2840-11-92.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВІЛДАГЛІПТИНУ  
В РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СИТУАЦІЯХОрлик О. С.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна;<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна  
Viktoria.Dost@arterium.ua

В статті висвітлені сучасні підходи до лікування, критерії компенсації цукрового діабету, з огляду на останні міжнародні рекомендації. Представлено огляд клінічних досліджень, в яких вивчали цукрознижувальну здатність вілдагліптину як в монотерапії, так і в подвійній, потрібній комбінації з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами та в поєднанні з інсуліном. Представлені результати вивчення впливу вілдагліптину на функцію ендотелію у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ, здатність впливати на біомаркери, що пов'язані з прогресуванням тромбозу, запалення та гіперкоагуляцію при ЦД. Представлені результати дослідження, в якому порівнювали ефективність представників класу препаратів і ДПП-4 між собою, в результаті вілдагліптин сприяв вираженому зниженню САКГ в порівнянні із ситагліптином. Також в статті представлені клінічні випадки, в яких добре видно доцільність та ефективність призначення вілдагліптину різним категоріям пацієнтів із ЦД 2-го типу. Представлено клінічну ситуацію пацієнта похилого віку із ЦД 2-го типу, що знаходився на інтенсивній інсулінотерапії, мав часті гіпоглікемії та значне порушення когнітивних функцій; призначення вілдагліптину дало змогу уникнути гіпоглікемії, покращити якість життя пацієнту та значно спростити схему цукрознижувальної терапії. В статті також представлено клінічний випадок пацієнтки із вперше виявленим ЦД та ожирінням, в якій діагностовано непереносимість метформіну; в цій ситуації вілдагліптин було призначено в якості препарату першої лінії на тлі модифікації способу життя та дієти, така лікувальна тактика ще раз нагадує про індивідуальний підхід до пацієнта та можливість вибору вілдагліптину в якості старту терапії ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет, вілдагліптин, гіпоглікемія, глікований гемоглобін.



## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИЛДАГЛИПТИНА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Орлик О. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина;*

<sup>2</sup> *ДНУ Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины, г. Киев, Украина  
Viktoria.Dost@arterium.ua*

В статье освещены современные подходы к лечению, критерии компенсации сахарного диабета, с учётом последних международных рекомендаций. Представлен обзор клинических исследований, в которых изучали сахароснижающую способность вилдаглиптина, как в монотерапии, так и в двойной, тройной комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, а также в сочетании с инсулином. Представлены результаты изучения влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия у пациентов с СД 2-го типа и АГ, способность влиять на биомаркеры, связанные с прогрессированием тромбоза, воспалением и гиперкоагуляцией при СД. Представлены результаты исследования, в котором сравнивали эффективность представителей класса препаратов и ДПП-4 между собой, в результате вилдаглиптин способствовал выраженному снижению САКГ по сравнению с ситаглиптином. Также в статье представлены клинические случаи, в которых хорошо видно целесообразность и эффективность назначения вилдаглиптина различным категориям пациентов с СД 2-го типа. Представлена клиническая ситуация пациента пожилого возраста с СД 2-го типа, который находился на интенсивной инсулинотерапии, имел частые гипогликемии и значительное нарушение когнитивных функций; назначение вилдаглиптина позволило избежать гипогликемий, улучшить качество жизни пациента и значительно упростить схему сахароснижающей терапии. В статье также представлен клинический случай пациентки с впервые выявленным СД и ожирением, у которой диагностирована непереносимость метформина; в этой ситуации вилдаглиптин был назначен в качестве препарата первой линии на фоне модификации образа жизни и диеты; такая лечебная тактика еще раз напоминает об индивидуальном подходе к пациенту и возможности выбора вилдаглиптина в качестве старта терапии СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, вилдаглиптин, гипогликемия, гликированный гемоглобин.

## EXPERIENCE OF VILDAGLIPTIN USE IN VARIOUS CLINICAL SITUATIONS

O. S. Orlyk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup> *DNU, Center of Innovative Medical Technologies, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine  
Viktoria.Dost@arterium.ua*

The article highlights modern approaches to treatment, criteria for compensating for diabetes mellitus, taking into account the latest international recommendations. A review of clinical studies in which the sugar-lowering ability of vildagliptin was studied, both in monotherapy and in a double, triple combination with other oral sugar-lowering drugs and also in combination with insulin, is presented. The results of studying the effect of vildagliptin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and hypertension, the ability to influence biomarkers associated with the progression of thrombosis, inflammation and hypercoagulation in diabetes are presented. The results of a study are presented, in which the effectiveness of representatives of the class of drugs and DPP-4 was compared with each other, as a result of vildagliptin, a marked reduction in fasting glycemia was compared with sitagliptin. Also, the article presents clinical cases in which the feasibility and effectiveness of prescribing vildagliptin to various categories of patients with type 2 diabetes are clearly visible. The clinical situation of an elderly patient with type 2 diabetes, who was on intensive insulin therapy, had frequent hypoglycemia, and significant cognitive impairment; the appointment of vildagliptin allowed to avoid hypoglycemia, improve the patient's quality of life and significantly simplify the scheme of hypoglycemic therapy. The article also presents the clinical case of a patient with newly diagnosed diabetes and obesity in whom Metformin intolerance is diagnosed; in this situation, vildagliptin was prescribed as a first-line drug against the background of a modification of lifestyle and diet; Such therapeutic tactics once again reminds of an individual approach to the patient and the possibility of choosing vildagliptin as the start of the treatment of type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, vildagliptin, hypoglycemia, glyated hemoglobin.