

КОНЦЕПЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© Е.А. Шестакова^{1,2*}¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

Достижение целевых значений гликемии остается сложной задачей для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Во многих случаях это обусловлено несоблюдением режима терапии пациентом, недостаточным самоконтролем, несвоевременной интенсификацией терапии. Однако эти сложности сопровождали пациентов во все времена и даже появление за последние 15 лет новых классов препаратов не изменило долю лиц, имеющих оптимальный уровень целевого гликированного гемоглобина <7%.

Тактика лечения СД2 заключается в постепенном наращивании числа препаратов от моно- к комбинированной терапии и затем назначению препаратов инсулина. При этом, несмотря на высокую долю пациентов не в целевом значении гликемии, большинство пациентов в течение первых 5-8 лет терапии получают терапию только одним препаратом. Поэтому назрела необходимость совершить тактический переход от монотерапии в дебюте СД2 к комбинированной терапии. В данной статье приводятся обоснования для такого перехода, предлагаются способы противодействия клинической инерции и увеличения числа пациентов в целевом диапазоне гликемии. Также приводится анализ вариантов комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; дебют; комбинированная терапия; двойная терапия; метформин; ингибитор ДПП-4; предиабет

RATIONALE FOR THE CONCEPT OF COMBINED INITIAL THERAPY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Ekaterina A. Shestakova^{1,2*}¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Glycemic targets remain a challenge for most patients with type 2 diabetes (T2D). In many cases, this is due to the patient's non-compliance with the treatment regimen, insufficient self-monitoring, and delayed intensification of therapy. However, these challenges have been present for many years, and even new classes of antidiabetic drugs have not significantly changed the proportion of individuals with optimal target glycated hemoglobin levels of <7%. Usually the treatment strategy in T2D patients requires gradual intensification from monotherapy to combination therapy, and afterwards to insulin. However, despite the high proportion of patients who do not achieve target glycemic levels, most patients receive only one medication for the first 5-8 years of treatment. Therefore, there is a need to start T2D therapy with combination of drugs instead of monotherapy. This article provides a rationale for this transition and suggests strategies for implementing it.

KEYWORDS: type 2 diabetes; onset; combination therapy; dual therapy; metformin; DPP-4 inhibitor; prediabetes

За последние 15 лет в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) свершился качественный скачок — пришли новые классы препаратов, демонстрирующие не только отличный сахароснижающий эффект, оптимальную безопасность, но и дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства. По мере появления исследований новых классов препаратов менялись и клинические рекомендации, в результате чего основным акцентом для старта и интенсификации сахароснижающей терапии стало предпочтение препаратов, продемонстрировавших влияние на прогноз пациентов. Такой подход к выбору терапии доминирует

как в российских, так и зарубежных руководствах [1, 2]. К сахароснижающим препаратам, влияющим на прогноз пациентов с СД2, в первую очередь относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или глифлозины (иНГЛТ-2), а также агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Отдельные представители этих классов препаратов имеют наибольшую доказательную базу в отношении снижения смертности и развития сердечно-сосудистых (СС) катастроф, снижении прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако, несмотря на разнообразие современной



сахароснижающей терапии достижение целей по гликемическому контролю не реализуется в полной мере. Так, согласно стратегическим задачам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля лиц с СД, имеющих оптимальный контроль гликемии, должна составлять не менее 80%; при этом в РФ целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<7\%$ достигается лишь у 42% пациентов с СД2 [3]. Более того, за многие годы число пациентов с хорошим гликемическим контролем в РФ не прирастает: по результатам анализа «Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ» (БД СД) за 2010–2022 гг. доля пациентов с целевым HbA_{1c} $<7\%$ оставалась стабильной в пределах 38–42,3% [4]. Недостижение оптимального контроля гликемии у пациентов с СД2, в том числе страдающих атеросклеротическими СС заболеваниями (ССЗ), ХБП, ХСН, не может привести к улучшению их прогноза даже при условии назначения иНГЛТ-2 или арГПП-1.

АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ДВОЙНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДЕБЮТА СД2

Отсутствие положительной динамики в достижении оптимального контроля гликемии может крыться в тактике лечения СД2 в дебюте. До сих пор рекомендации по старту терапии пациентов с СД2 могут трактоваться двояко: согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» при невысоком исходном уровне HbA_{1c} (превышающем индивидуальный целевой уровень менее чем на 1%) лечение может быть начато как с монотерапии, так и с комбинированной терапии [5]. Это создает необоснованный перевес в сторону предпочтения монотерапии у данной группы лиц, что подтверждается анализом БД СД [4]. По результатам оценки базы данных по состоянию на 2022 г. более половины всех пациентов с СД2, начиная с дебюта и вплоть до 5 лет от старта заболевания, получают лишь один сахароснижающий препарат. При увеличении длительности СД2 структура сахароснижающей терапии изменяется за счет увеличения доли лиц на инсулинотерапии. При этом двойную комбинацию препаратов получает не более трети пациентов, а тройную — 4–6% пациентов с СД2 вне зависимости от длительности заболевания [4]. Отсутствие прироста числа пациентов на комбинированной пероральной терапии удивляет и не может быть объяснено клиническими рекомендациями, которые четко указывают на необходимость интенсифицировать сахароснижающую терапию не позднее, чем через 6 месяцев после получения нецелевого значения HbA_{1c} .

С учетом того, что до сих пор наблюдается инерция в интенсификации сахароснижающей терапии, все более актуальным становится назначение комбинированного лечения с дебюта заболевания. Может быть приведено несколько аргументов в пользу раннего интенсивного лечения.

Первым аргументом являются результаты исследования VERIFY, посвященного сравнению назначения фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина с дебюта СД2 по сравнению с традиционной монотерапией метформином [6]. Это исследование продемонстрировало существенные преимущества

назначения комбинации метформина и ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) со старта СД2: в группе ранней двойной терапии пациенты более длительно удерживали уровень HbA_{1c} в целевых пределах ($<7\%$), а также имели прирост инсулин-секретирующей функции (индекс НОМА- β) по сравнению с монотерапией метформином. Исследование VERIFY стало первым крупным современным рандомизированным клиническим исследованием, проведенным у пациентов с малой длительностью заболевания и исходным низким уровнем HbA_{1c} . Это отличает его от большинства исследований новых сахароснижающих препаратов, в том числе иНГЛТ-2 и арГПП-1, которые преимущественно включали лиц с большей длительностью СД и большим исходным HbA_{1c} .

Вторым и очень важным аргументом в пользу назначения ранней комбинированной терапии со старта СД2 является необходимость интенсификации терапии по сравнению с лечением предиабета. Предиабет предшествует развитию манифестного СД2 и может обнаруживаться за годы до дебюта СД2. Тактика ведения предиабета отражена в клинических рекомендациях по лечению СД2 в разделе, касающемся профилактики этого заболевания [1]. Согласно рекомендациям, принципы профилактики СД2 (т.е. лечения предиабета) заключаются в активном изменении образа жизни, а также медикаментозном лечении в том случае, если не удалось достичь снижения гликемии на фоне мероприятий по изменению образа жизни. К медикаментозной терапии, рекомендуемой к приему при предиабете, относится метформин в дозе 1000–1700 мг в сутки. Именно на результатах применения метформина при предиабете будет основываться второй аргумент в пользу начальной комбинированной терапии в дебюте СД2, в связи с чем результаты этого исследования разберем подробнее.

Клинические рекомендации в разделе по профилактике СД2 ссылаются на исследование DPP 2002 года [7]. Это исследование было проведено среди лиц с предиабетом и ИМТ ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для азиатов). Включенные пациенты были разделены на три группы:

- 1) плацебо плюс стандартное изменение образа жизни (20–30-минутная консультация о правилах здорового питания и физической активности);
- 2) метформин 850 мг дважды в сутки и стандартное изменение образа жизни;
- 3) интенсивное изменение образа жизни (индивидуальное обучение в течение первых 24 недель исследования базовым принципам питания, поведения, рекомендация увеличить физическую активность до 150 минут в неделю с целью снижения массы тела минимум на 7%).

Первичной конечной точкой исследования DPP стали случаи развития СД2. Минимальная заболеваемость СД2 после 4 лет исследования отмечалась в группе интенсивного изменения образа жизни — снижение риска составило 58% по сравнению с группой плацебо. Группа пациентов, принимавших метформин, также была защищена от развития СД2 по сравнению с плацебо, но снижение риска было менее выраженным, чем в группе интенсивного изменения образа жизни, и составило 31%. Если принимать во внимание устоявшийся стереотип о низкой приверженности

правилам рационального питания и физической активности, достаточно необычным кажется тот факт, что результаты группы медикаментозной профилактики СД2 метформинном уступили группе интенсивного изменения образа жизни. Поэтому важно разобраться, какого компонента во влиянии на углеводный обмен не хватало метформину для более мощной реализации профилактического эффекта.

Анализ результатов исследования DPP показал, что группы метформина и интенсивного изменения образа жизни к четвертому году наблюдения приводили к достижению сопоставимого уровня HbA_{1c} , хотя на этапах 1-го, 2-го и 3-го года пациенты в группе интенсивного изменения образа жизни имели более низкий HbA_{1c} . Уровень гликемии натощак был схож у лиц, принимающих метформин и выполняющих рекомендации интенсивного изменения образа жизни, тогда как в группе плацебо он был значимо выше. Таким образом, к моменту окончания исследования группа медикаментозной профилактики СД2 метформинном и интенсивного изменения образа жизни не отличалась по уровню достигнутых HbA_{1c} и глюкозы натощак. Однако показателем состояния углеводного обмена, по влиянию на который эти группы вмешательства существенно различались, оказался уровень постпрандиальной гликемии. Начиная с первого года наблюдения и до конца исследования, интенсивное изменение образа жизни опережало метформин по эффективности в снижении постпрандиальной глюкозы. Поэтому отсутствие значимого влияния именно на этот показатель не позволило метформину сравняться с интенсивным изменением образа жизни в способности задерживать развитие СД2. А раз метформину недостает эффективности в контроле глюкозы после еды на этапе предиабета, то очевидно, что при развитии СД2 терапию метформинном необходимо дополнять препаратами, влияющими на постпрандиальный компонент.

Наконец, третий аргумент в пользу раннего начала комбинированной терапии касается риска развития осложнений СД2. После обнародования результатов исследований иНГЛТ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) и арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY OUTCOMES, REWIND) произошли тектонические сдвиги целеполагания в лечении СД2. Если ранее основной акцент лечения пациентов с СД2 основывался на достижении оптимального значения гликемии, то после обнаружения у ряда препаратов из групп иНГЛТ-2 и арГПП-1 способности снижать смертность, СС и почечные исходы, тактика выбора сахароснижающей терапии изменилась. В настоящий момент рекомендация в отношении назначения кардио- и нефропротективных препаратов звучит так: «У пациентов с указаниями на высокий риск ССЗ или наличие ССЗ, ХСН, ХБП следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами (либо пiogлитазон для снижения риска повторного инсульта), заменив ими иные препараты» [5]. Данная рекомендация подразумевает, что у любого пациента, даже достигшего целевых значений гликемического контроля, необходимо пересмотреть терапию для оценки возможности включения препаратов, влияющих на прогноз. Однако опять

же очень важно понимать, что такое изменение терапии не должно повлечь за собой ухудшение контроля гликемии; иными словами, назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1, не приводящее к компенсации углеводного обмена, не сможет обеспечить улучшение кардиоваскулярных и почечных исходов у пациентов. Этот факт подтверждает субанализ исследования DECLARE-TIMI 58, оценивавшего эффекты дапаглифлозина у лиц с ССЗ или факторами риска [8]. Напомним, что в это исследование были включены пациенты со средней длительностью СД2 $11,8 \pm 7,8$ лет и средним исходным HbA_{1c} $8,3\% \pm 1,2\%$, т.е. пациенты не в дебюте СД2 [9]. В субанализе DECLARE-TIMI 58 более 17 тысяч пациентов, включенных в исследование, ранжированы по исходному уровню HbA_{1c} , после чего были сопоставлены их исходы. Оказалось, что более высокий исходный уровень HbA_{1c} был сопряжен с возрастанием рисков неблагоприятных исходов, а именно с увеличением риска развития 3-компонентной конечной точки (СС смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт) на 8% на каждый 1% увеличения исходного HbA_{1c} . Таким образом, назначение дапаглифлозина не позволяло нивелировать риски недостижения целевого HbA_{1c} . Следовательно, для пациентов с ССЗ, ХБП или ХСН актуальность интенсификации контроля гликемии не теряется и остается необходимость использования многокомпонентных схем лечения, включающих как кардио- и нефропротективные препараты, так и иные сахароснижающие средства, в том числе метформин и иДПП-4.

ДОЛЖЕН ЛИ МЕТФОРМИН ОСТАВАТЬСЯ ОСНОВОЙ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ?

После обнародования результатов исследований иНГЛТ-2 и арГПП-1 необходимость применения метформина в качестве первой линии терапии была поставлена под сомнение. Наиболее революционно эта идея была представлена в совместных рекомендациях по ведению пациентов с СД Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) 2019 г. [10], а затем повторилась в версии рекомендаций 2023 г. [11]. Суть новых рекомендаций заключалась в том, что у пациентов с ССЗ лечение СД необходимо начинать с арГПП-1 или иНГЛТ-2, продемонстрировавших кардиоваскулярные преимущества, а к другим сахароснижающим препаратам прибегать при недостаточной эффективности первых двух классов сахароснижающих препаратов.

Следует отметить, что ни эндокринологические, ни нефрологические рекомендации не пошли на столь радикальный шаг и сохраняют метформин в первой линии терапии как основу для комбинации с иНГЛТ-2 или арГПП-1 [1, 12]. Это продиктовано различными соображениями, к которым относятся и длительная история использования метформина, и оптимальный профиль безопасности, и невысокая стоимость. Однако, если более подробно оценить исходные характеристики пациентов, включенных в исследования оценки СС безопасности иНГЛТ-2 или арГПП-1, то частота совместного назначения исследуемых препаратов с метформинном в них была очень высокой: 74% в EMPA-REG OUTCOME, 77% в CANVAS, 82% в DECLARE-TIMI 58, 76%

в LEADER, 74% в SUSTAIN-6, 74% в HARMONY OUTCOMES и 81% в REWIND [13]. Иными словами, положительные кардиоваскулярные эффекты в этих исследованиях были показаны на фоне назначения комбинации иНГЛТ-2 или арГПП-1 с метформином. Однако опять же перечисленные исследования включали минимальное число лиц с впервые выявленным СД2, все они касались пациентов с длительным течением СД2 и высоким уровнем HbA_{1c} .

МЕТФОРМИН И ИДПП-4 КАК ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ В ДЕБЮТЕ СД2

Старт лечения СД2 должен быть индивидуальным, но важно, чтобы он осуществлялся именно в варианте комбинированного лечения. В том случае, когда пациент имеет ССЗ, ХБП, ХСН обязательно должны быть назначены препараты из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1. Однако, когда мы говорим об универсальной стартовой комбинации, то необходимо учитывать очень многие факторы: эффективность, долгосрочный прогноз, переносимость, безопасность, стоимость и др. Анализ БД СД [4] говорит о том, что самой частой двойной комбинацией по-прежнему остается метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ). Причины предпочтения такого варианта лечения кроются в низкой стоимости данной терапии, но она не может считаться универсальной вследствие высокого риска гипогликемий.

Исследование VERIFY доказало эффективность долгосрочного контроля гликемии у лиц с СД2 в дебюте заболевания на фоне применения стартовой комбинации метформина с вилдаглиптином [6], но клинические рекомендации экстраполировали результаты VERIFY на весь класс иДПП-4 и в настоящий момент звучат так: «У пациентов в дебюте СД2 типа без ССЗ, ХСН и ХБП раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA_{1c} (на примере назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 в исследовании VERIFY)» [5].

Комбинация метформина и иДПП-4 подходит на роль универсальной, так как обладает оптимальным сочетанием эффективности и безопасности, продемонстрировала способность длительно удерживать контроль гликемии, хорошо переносится и является наиболее доступной из возможных комбинаций с новыми сахароснижающими препаратами. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отдельно подчеркивается важность применения комбинации метформина и иДПП-4 для пожилых пациентов, для которых особенно важно избегать гипогликемий [5].

Доступность комбинации метформина и иДПП-4 обусловлена тем, что класс иДПП-4 хорошо представлен в Российской Федерации. Особенно важно, что на рынке имеются российские иДПП-4, к которым относится и препарат эвоглиптин. Эвоглиптин — оригинальный иДПП-4, разработанный в Южной Корее и имеющий масштабную доказательную базу как у корейских, так

и у российских пациентов. Одним из первых испытаний эвоглиптина в популяции российских пациентов стало исследование ЭВО-КОМБИ, посвященное сравнению комбинации метформина с ситаглиптином и эвоглиптином у пациентов с нецелевым HbA_{1c} [14]. В этом исследовании были продемонстрированы сопоставимые эффективность и безопасность эвоглиптина в дозе 5 мг один раз в день по сравнению с ситаглиптином 100 мг один раз в день. Среднее снижение HbA_{1c} составило -0,58% в группе эвоглиптина и -0,61% в группе ситаглиптина. В исследовании EVERGREEN сравнивались результаты применения эвоглиптина 5 мг с другим представителем класса иДПП-4 — линаглиптином в дозе 5 мг, снижение HbA_{1c} и вариабельности гликемии на двух препаратах оказалось схожим [15]. Сравнение эвоглиптина с двумя широко используемыми иДПП-4 позволило говорить о препарате как о типичном представителе иДПП-4.

Данные о СС безопасности на фоне применения эвоглиптина были получены при анализе национального регистра Южной Кореи, в котором были выбраны пациенты с небольшой длительностью СД2 [16]. Особенность дизайна данного когортного исследования заключалась в сравнении эвоглиптина с глимепиридом. Первичная конечная точка была многокомпонентной и состояла из госпитализации в связи с СС событием (ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, ХСН, необходимостью реваскуляризации). Назначение эвоглиптина ассоциировалось со снижением первичной конечной точки по сравнению с глимепиридом.

Эвоглиптин оценивался также в составе тройной терапии с метформином и дапаглифлозином [17]. Добавление его третьим препаратом к комбинации метформина и дапаглифлозина позволяло снизить уровень HbA_{1c} и приводило к увеличению индекса НОМА-β по сравнению с результатами группы, получавшей только двойную терапию метформином и дапаглифлозином. В тройной комбинации эвоглиптин не только снижал уровень гликемии, но и сохранял функцию β-клеток для последующей интенсификации терапии.

Наконец, применение эвоглиптина было оценено у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [18]. В этом исследовании у пациентов с СД2 и НАЖБП применение эвоглиптина позволило достичь сопоставимого с пиоглитазоном улучшения по клинически значимым параметрам (HbA_{1c} , глюкозе плазмы натощак, липидному профилю) при отсутствии негативного влияния на массу тела.

Таким образом, эвоглиптин тщательно испытан в различных популяциях пациентов и в сравнении с представителями класса иДПП-4, ПСМ и тиазолидиндионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых классов препаратов и увеличение числа возможных комбинаций сахароснижающих агентов, в РФ не наблюдается прироста числа пациентов, имеющих хорошие показатели компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7\%$). Это говорит о том, что вопрос об усилении тактики терапии с дебюта СД2 назрел. Предлагаемая тактика ведения пациентов с СД2 (рис. 1) заключается в немедленном

Изменение образа жизни как основа терапии СД2

Лечение СД2 с дебюта заболевания должно начинаться с **комбинированной терапии** минимум двумя препаратами, одним из которых является метформин

Стартовой терапией для большинства пациентов с СД2 являются метформин + иДПП-4

Выбор иной комбинации с метформином основывается на доминирующей клинической проблеме

АССЗ

арГПП-1/
иНГЛТ-2/
пиоглитазон

ХБП

иНГЛТ-2/
арГПП-1
с доказанными
преимуществами

ХСН

иНГЛТ-2
с доказанными
преимуществами

Ожирение

По убыванию эффекта:
Коагонист рГИП/ГПП-1
арГПП-1
иНГЛТ-2

Монотерапия возможна как этап деэскалации лечения у пациентов со стабильным целевым HbA_{1c}

Рисунок 1. Предлагаемая тактика выбора сахароснижающей терапии.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; рГИП/ГПП-1 — рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

назначении комбинированной сахароснижающей терапии с дебюта СД2.

Для большинства пациентов, не страдающих ССЗ, ХБП, ХСН, оптимальной комбинацией со старта лечения будет сочетание метформина и иДПП-4. Данная терапия позволит снизить риск прогрессирования СД2. Для пациентов, требующих назначения кардиопротективной терапии, комбинация метформина и иДПП-4 станет базой для последующей интенсификации, в первую очередь за счет иНГЛТ-2. Обширная доказательная база, удобство применения и благоприятный профиль безопасности делают комбинацию метформина и иДПП-4 лучшим вариантом для начала лечения СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Автор участвует в симпозиумах, поддерживаемых компаниями Герофарм, Нижфарм, КРКА, Акрихин, Берлин-Хеми

Участие авторов. Шестакова Е.А. — сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. *Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults*. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2022. (In Russ.)]
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S183–S215. doi: <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №1. — С. 4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13292>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OY. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>

6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al; 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):1519–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
8. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, et al. Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2022;45(4):938–946. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1744>
9. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1102–1110. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13217>
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
11. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
13. Harrington JL, de Albuquerque Rocha N, Patel KV, et al. Should Metformin Remain First-Line Medical Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease? An Alternative Approach. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9):64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1035-z>
14. Бабенко А.Ю., Мосикян А.А., Макаренко И.Е., и др. Анализ эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции. Результаты исследования ЭВОКОМБИ // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 241–254. [Babenko AY, Mosikyan AA, Makarenko IE, et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as add on to metformin alone in a combined russian-korean population. Evo-combi trial. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):241–254. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9586>
15. Kim G, Lim S, Kwon HS, et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1527–1536. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14061>
16. Park SH, Jeong HE, Oh IS, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(6):1232–1241. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14330>
17. Moon JS, Park IR, Kim HJ, et al. Efficacy and Safety of Evogliptin Add-on Therapy to Dapagliflozin/Metformin Combinations in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week Multicenter Randomized Placebo-Controlled Parallel-Design Phase-3 Trial with a 28-Week Extension. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):808–817. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0387>
18. Han E, Huh JH, Lee EY, et al. Efficacy and safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A multicentre, double-blind, randomized, comparative trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(4):752–756. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14623>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Екатерина Алексеевна**, д.м.н. доцент, г.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, Associate Professor, chief research associate]; адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова Е.А. Концепция интенсивной стартовой терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 290–295. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13484>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova EA. Rationale for the concept of combined initial therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):290–295 doi: <https://doi.org/10.14341/DM13484>