

3. Почему стартовая комбинированная терапия в исследовании VERIFY состояла из метформина и представителя класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — вилдаглиптина

Image



Эволюция подходов к терапии гликемического контроля в дебюте СД2 на примере исследований и клинических рекомендаций

Image

3. Почему стартовая комбинированная терапия в исследовании VERIFY состояла из метформина и представителя класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — вилдаглиптина

Image

ИНГИБИТОРЫ ДПП-4

Общие свойства класса

Препараты класса иДПП-4 во всех рекомендациях широко признаны в качестве патогенетически обоснованных и наиболее безопасных терапевтических опций в дополнение к метформину благодаря комбинации имеющихся у них свойств:^{3, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21}

- **возможность перорального приема** в отличие от другой инкретин-направленной терапии – арГПП-1;
- **эффект, не зависящий от фильтрационной способности почек**, в отличие от ИНГЛТ-2;
- **умеренное глюкозозависимое сахароснижающее действие** притом более выраженное при меньшем исходном HbA1c в противовес ИНГЛТ-2;
- **низкий риск развития гипогликемий** в отличие от производных сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулина;
- **отсутствие набора массы тела** в отличие от производных ПСМ, инсулина и тиазолидиндионов (ТЗД);
- **малая частота развития других нежелательных явлений** в сравнении с

остальными группами ССП.

Image

Стоит также отметить, что в дополнение к этим свойствам, в отличие от зарубежных рекомендаций, Российские алгоритмы по ведению пациентов с СД2 также отмечают наличие у иДПП-4 потенциальных свойств по протекции **β-клетки**²¹. Это весьма важно в свете описанных ранее данных в отношении прогрессирующей потери функции β-клетки, особенно на ранних этапах заболевания^{2, 4, 6}.

Image

Эффективность внутри класса иДПП-4

Мета-анализ эффективности

В мета-анализе 2012 года, который оценивал эффективность инкретин-направленной терапии, было показано, что:

- вилдаглиптин снижал HbA1c на 1,06% пункта;
- алоглиптин — на 0,69% пункта;
- саксаглиптин — на 0,68% пункта;
- ситаглиптин — на 0,67% пункта;
- линаглиптин — на 0,60% пункта.

Image

Таким образом вилдаглиптин демонстрировал **наиболее выраженный сахароснижающий эффект** внутри класса иДПП-4. Аналогичная градация эффективности была отмечена и в отношении показателя глюкозы плазмы натощак: вилдаглиптин демонстрировал наибольшее преимущество в классе иДПП-4²².

Оценка ожидаемого эффекта у разных пациентов

В 2014 году разработана номограмма, которая позволяла оценить ожидаемое снижение HbA1c у пациентов с разным исходным уровнем HbA1c и глюкозы плазмы, с разной исходной терапией и ее продолжительностью и с разной длительностью заболевания.

Image

Было показано, что при прочих равных **наибольший эффект следует ожидать** на терапии вилдаглиптином в сравнении с другими вышеупомянутыми представителями класса иДПП-4²³.

Исследование реальной практики EDGE

В анализе исследования EDGE на примере вилдаглиптина авторы подчеркивают дополнительные свойства иДПП-4:

- в отличие от ПСМ, вилдаглиптин в реальной практике демонстрировал эффект,

- аналогичный продемонстрированному в контролируемых исследованиях;
- эффект вилдаглиптина сопоставим с ПСМ при существенно меньшем риске развития гипогликемий;
 - эффект вилдаглиптина в меньшей степени зависел от длительности заболевания и меньше ускользал по ходу терапии^{24, 25}.

Image

Сердечно-сосудистая безопасность иДПП-4

Ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин

В контексте кардиобезопасности CVOT с применением иДПП-4 в целом показали отсутствие негативного влияния иДПП-4 на частоту крупных ССЗ^{3, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21}.

- **Безопасность ситаглиптина:** В CVOT исследовании по ситаглиптину у пациентов очень высокого СС риска была продемонстрирована безопасность препарата в сравнении с плацебо²⁶.
- **Риски госпитализации по поводу ХСН в CVOT исследованиях по саксаглиптину и алоглиптину:** при общем нейтральном влиянии на прогноз пациентов в сравнении с плацебо было отмечено возможное повышение частоты ХСН на фоне применения этих препаратов²⁷.

Общий мета-анализ CVOT иДПП-4

Модификация эффекта при комбинировании иДПП-4 с метформином

В объединенном анализе данных CVOT по иДПП-4, было продемонстрировано:

- в подгруппах терапии, где иДПП-4 добавлялись к метформину, прослеживался тренд в пользу благоприятного действия терапии на долгосрочный прогноз пациентов в сравнении с аналогичными подгруппами пациентов без фоновой терапии метформином ($p=0,036$);
- тренд был тем численно больше, чем меньше был средний стаж СД2 в исследованиях²⁸.

Вилдаглиптин

Отсутствие направленного CVOT по дизайну FDA

Для вилдаглиптина не проводилось отдельного CVOT по требованию FDA, так как препарат не регистрировался на территории США. Внедренные рекомендации позволяли оценить СС безопасность по результатам заранее запланированного мета-анализа²⁸.

Image

Мета-анализы СС безопасности

- Мета-анализ исследований III фазы по вилдаглиптину показал, что терапия вилдаглиптином в сравнении с другими компараторами или плацебо не несет СС рисков²⁹.
- В следующем мета-анализе на выборке из около 17 000 пациентов разного исходного СС риска вилдаглиптин также подтвердил свою СС безопасность по сравнению с *плацебо или другими компараторами*.
- Также вилдаглиптин не повышал риска ХСН³⁰.

Благоприятный эффект вилдаглиптина на СС исходы у более ранних пациентов

В аналогичном по выборке анализе было показано, что у более молодых пациентов (<65 лет) с меньшим стажем СД 2 (<5 лет) в группе вилдаглиптина отмечалось значимое снижение на 37% риска крупных ССЗ. Авторы анализа связывают это с более значимым снижением показателей различных факторов СС риска в группе применения вилдаглиптина³¹.

Список литературы

1. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 2021. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352: 854-865. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>
3. American Diabetes Association. Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2017;35: 5-26. doi:10.2337/cd16-0067
4. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002 Oct;25(10):1737-43. doi: 10.2337/diacare.25.10.1737.
5. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003 Jan;46(1):3-19. doi:

10.1007/s00125-002-1009-0

6. Blüher, M, Malhotra, A, Bader, G. Beta-cell function in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: Analyses of baseline data from 15 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(5): 1403-1407. doi:10.1111/dom.14969
7. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3411-7. doi: 10.2337/dc13-0331.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.R., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Lipatov D.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017;20(1S):1-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
9. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42: 416-426. doi:10.2337/dc17-1144
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41: 2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41: 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140: e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43: 487-493. doi:10.2337/dci19-0066
14. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Diabetes Care.* 2020;43: S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009
15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Diabetes Care.* 2021;44: S15-S33. doi:10.2337/dc21-S002
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45: S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46: S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009
18. Bethel MA, Sourij H. Impact of FDA guidance for developing diabetes drugs on trial design: from policy to practice. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14: 59-69. doi:10.1007/s11886-011-0229-7
19. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, 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:

1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(19)32131-2

20. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В., Маркова Т.Н., Петунина Н.А., Черникова Н.А., Шамхалова М.Ш. 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. <https://doi.org/10.14341/DM12404>
21. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/290_2
22. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012;34: 1247-1258.e22. doi:10.1016/j.clinthera.2012.04.013
23. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. BMJ Open. 2015;5: e005892. doi:10.1136/bmjopen-2014-005892
24. Ahrén B, Mathieu C, Bader G, Schweizer A, Foley JE. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. Diabetologia. 2014;57: 1304-1307. doi:10.1007/s00125-014-3222-z
25. Brath H, Paldánus PM, Bader G, Mathieu C. Relationship Between Duration of Type 2 Diabetes and Effectiveness of DPP-4 Inhibitor Versus Sulfonylurea as Add-on Therapy: A Post Hoc Analysis. Diabetes Ther. 2017;8: 829-836. doi:10.1007/s13300-017-0276-1
26. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373: 232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
27. Schernthaner G, Cahn A, Raz I. Is the Use of DPP-4 Inhibitors Associated With an Increased Risk for Heart Failure? Lessons From EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 2: S210-8. doi:10.2337/dcS15-3009
28. Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, D'Alessio DA, Buse JB. Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. Diabetes Care. 2017;40: 1787-1789. doi:10.2337/dc17-1528
29. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes Obes Metab. 2010;12: 485-494. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01215.x
30. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. Diabetes Obes Metab. 2015;17: 1085-1092. doi:10.1111/dom.12548
31. Evans M, Kozlovski P, Paldánus PM, Foley JE, Bhoosekar V, Serban C, et al. Factors that may Account for Cardiovascular Risk Reduction with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Vildagliptin, in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2018;9: 27-36. doi:10.1007/s13300-017-0329-5
32. Paldánus PM, Del Prato S, Stumvoll M, Matthews DR. Effect on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients after treatment with vildagliptin and metformin: results from the VERIFY study. ePoster # 609_PDF. EASD Virtual meeting, 2020.
33. Matthews DR, Paldánus PM, Bader G, Del Prato S. Beta cell activity modulates treatment response in treatment-naive patients: exploratory analysis from the VERIFY study. Abstract # 336. EASD Virtual meeting, 2021.

11581348/VIL/DIG/03.26/0

Вам также может быть интересно:



Статья

5 минут

2. Ранняя комбинированная терапия в современных рекомендациях

Статья

- 11 июн 2025

5 минут

2. Ранняя комбинированная терапия в современных рекомендациях

[See more details](#)

Hide details



Статья

7 минут

4. Исследование VERIFY. Значимое исследование гликемического контроля

Статья

- 11 июн 2025

7 минут

4. Исследование VERIFY. Значимое исследование гликемического контроля

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Эндокринология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/endokrinologiya/saharnyy-diabet/reviws/3-pochemu-startovaya-kombinirovannaya-terapiya-v-issledovanii-verify-sostoyala-iz-metformina-i-predstavatelya-klassa-ingibitorov-dipeptidilpeptidazy-4-idpp-4--vildagliptina>