



Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа продолжает оставаться одной из глобальных медико-социальных проблем. Раннее назначение комбинированной терапии сахароснижающими препаратами, действующими на различные патофизиологические механизмы развития диабета, позволяет продлить терапевтический эффект и достичь более устойчивого контроля уровня глюкозы в крови. В настоящее время в качестве начальной терапии, соответствующей этим требованиям, рекомендуется комбинация метформина с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Такое сочетание оказывает синергетическое воздействие на различные звенья патогенеза заболевания. Добавление глиптинов к метформину усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и повышает чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует более длительному сохранению терапевтического действия. С учетом результатов исследования VERIFY единственным представителем класса иДПП-4, рекомендованным в рамках стартовой комбинированной терапии с метформином, является вилдаглиптин. Применение фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина в одной таблетке улучшает соблюдение пациентами режима лечения, что, в свою очередь, уменьшает риск развития осложнений и смертности.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, метформин, контроль гликемии.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С. Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 72–77. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09



Intensive start of therapy in modern strategies for managing type 2 diabetes mellitus

Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Chasovskaya Yu.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus continues to be one of the global medical and social problems. Early administration of combination therapy with hypoglycemic drugs acting on various pathophysiological mechanisms of diabetes development allows prolonging the duration of the therapeutic effect and achieving more stable control of blood glucose levels. Currently, a combination of metformin with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors is recommended as an initial therapy that meets these requirements. This combination has a synergistic effect on various links in the pathogenesis of the disease. The addition of gliptins to metformin enhances insulin secretion by beta cells of the pancreas and increases insulin sensitivity, which ultimately contributes to a longer preservation of the therapeutic effect. The only representative of the DPP-4 inhibitors class recommended as part of the initial combination therapy with metformin, taking into account the results of the VERIFY study, is vildagliptin. The use of a fixed combination of metformin and vildagliptin in one tablet increases patients' compliance with the treatment regimen, which, in turn, reduces the risk of complications and mortality.

Keywords: diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, vildagliptin, metformin, glycemic control.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Chasovskaya Yu.S. Intensive start of therapy in modern strategies for managing type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 72–77. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – серьезное хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, распространенность которого с каждым годом неуклонно растет. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), к 2030 г. СД будет страдать не менее 537 млн человек взрослого населения (20–79 лет),

а к 2045 г. этот показатель приблизится к 783 млн во всем мире. На сегодняшний день диабет служит причиной 6,7 млн. смертей в год, т.е. в среднем из-за него каждые 5 с умирает 1 человек. СД является одним из приоритетов первого ряда среди проблем, стоящих перед здравоохранением практически всех стран мира; расходы на это заболевание исчисляются сотнями миллиардов долларов [1–4].

Неуклонное увеличение количества пациентов с СД и соответственно рост связанных с этим заболеванием смертности и инвалидизации дали импульс для разработки и внедрения в медицинскую практику новых результативных подходов к терапии. До недавнего времени проблемой эффективного лечения СД2 была невозможность пероральных сахароснижающих препаратов в должной мере остановить постепенную гибель β -клеток поджелудочной железы (продуцирующих инсулин) и отсутствие воздействия на α -клетки (продуцирующих глюкагон) [1, 2].

Дисфункция β -клеток – фундаментальный фактор нарушения гомеостаза глюкозы в организме и ключевое звено в патофизиологии СД2. Клинические симптомы СД начинают проявляться в период, когда комбинированный триггерный механизм «генетика/окружающая среда» доходит до того ключевого момента, после которого происходит значительное нарушение функции β -клеток. Этот механизм лежит в основании манифестации СД2 и отрицательно коррелирует со всеми остальными процессами его прогрессирования (рис. 1) [4–6].

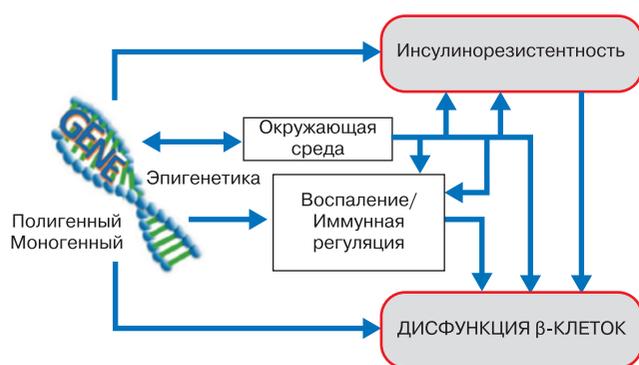


Рисунок 1. Патофизиологические аспекты развития СД2. Адаптировано из [6]

Известно, что на момент дебюта СД2 пул β -клеток у пациентов уже исчерпан более чем на 50% от исходного и в дальнейшем только уменьшается. Замедлить прогрессирование СД2 позволяет потенцирование и сохранение функции β -клеток, что возможно с наибольшей эффективностью в первые ~4 года, так как скорость потери их функции максимальна в первые 3,8 года после манифестации заболевания [4, 7, 8]. Соответственно для секреции и активности эндогенного инсулина принципиально важно выявлять СД2 как можно раньше и лечить пациентов более интенсивно, когда гликированный гемоглобин (HbA1c) все еще составляет <7%. В 2021 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) было продемонстрировано, что уровень утраты функции β -клеток больше у пациентов с HbA1c >7,0%. При этом у пациентов с HbA1c <7,0% индекс НОМА-В, отражающий функциональную активность инсулин-продуцирующих клеток, составлял

исходно 98% и уменьшался на 39% (до 59%) в течение 3,3 года. В последующем снижение составило 1,7% в год (рис. 2) [7].

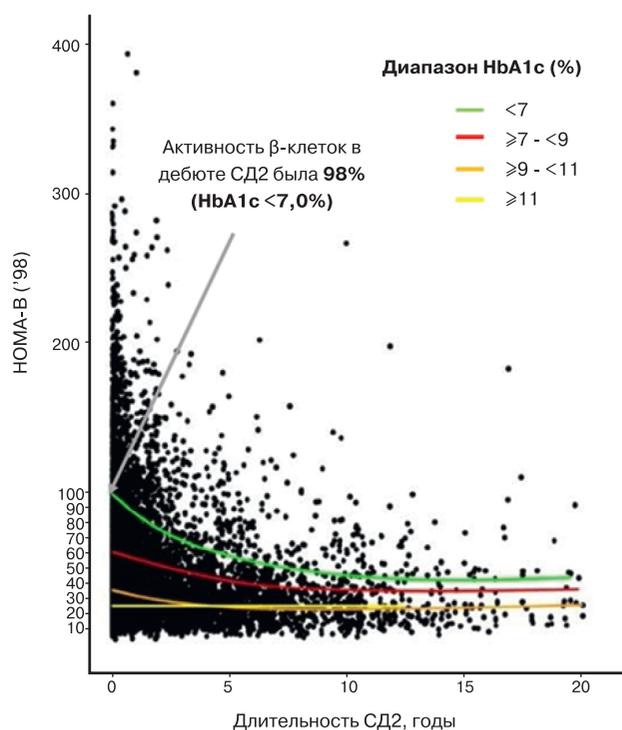


Рисунок 2. Поперечный анализ значений индекса НОМА-В у пациентов с СД2 разной продолжительности со стратификацией по уровням гликированного гемоглобина (HbA1c) [7]

На сегодняшний день одной из наиболее многообещающих групп сахароснижающих средств, оказывающих преимущественное влияние на β -клетки, являются препараты инкретинового ряда – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Самыми назначаемыми в клинической практике препаратами, показавшими свое преимущество в отношении безопасности и удобства применения, стали иДПП-4 [1, 9, 10]. Это класс препаратов, механизм действия которых заключается в блокировке фермента ДПП-4, обеспечивающего деградацию ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида [2]. В результате этого на протяжении более долгого времени продолжается глюкозозависимая секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, ведущая к повышенному захвату глюкозы мышечной и жировой тканью. То есть стимуляция выработки инсулина происходит только в период повышения гликемии, что, в свою очередь, способствует сохранению пула β -клеток. На основании данных некоторых экспериментальных работ, в которых были показаны эффекты ГПП-1 в увеличении репликации и снижении апоптоза β -клеток, можно предположить роль иДПП-4 в увеличении массы островковых клеток [11, 12]. Кроме того, действие иДПП-4 способствует снижению глюкозозависимой секреции глюкагона α -клетками, снижает продукцию глюкозы печенью [1, 4].

Рациональный выбор стартовой терапии в момент дебюта СД2 – основа достижения целей контроля гликемии в долгосрочной перспективе. Стратегия раннего назначения комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих сразу на несколько патофизиологических механизмов диабета, способствует увеличению продолжительности терапевтического эффекта и более полноценной устойчивости гликемического контроля. На сегодняшний день в качестве стартовой терапии, соответствующей вышеперечисленным требованиям, предлагается сочетание метформина с иДПП-4. Такая комбинация оказывает синергичное действие на различные звенья патогенеза заболевания, глиптины при добавлении к метформину повышают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и чувствительность к инсулину, что в итоге способствует более длительному удержанию эффекта терапии [1, 4, 8, 13–15]. Эта позиция подтверждена в ряде отечественных и зарубежных фундаментальных исследований, в частности, на примере вилдаглиптина в исследовании VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM), в котором изучались клинические преимущества ранней комбинированной терапии (метформин + вилдаглиптин) по сравнению с последовательным усилением монотерапии метформином у пациентов с СД2, диагностированным до (раннее начало (СДРН)) и после (позднее начало (СДПН)) 40 лет. Результаты исследования показали, что применение ранней комбинированной терапии способствовало отсрочке первой неудачи лечения ($HbA1c \geq 7\%$) как для СДРН (48%; $p < 0,0006$), так и для СДПН (46%; $p < 0,0001$), а также увеличивало время до второй неудачи лечения на 48% ($p < 0,0035$) в группе СДРН и на 24% ($p < 0,0009$) в группе СДПН. У пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию, со средним $HbA1c$ 6,7% было выявлено улучшение функции β -клеток на комбинированной терапии (вилдаглиптин + метформин; рис. 3) [4, 14–16].

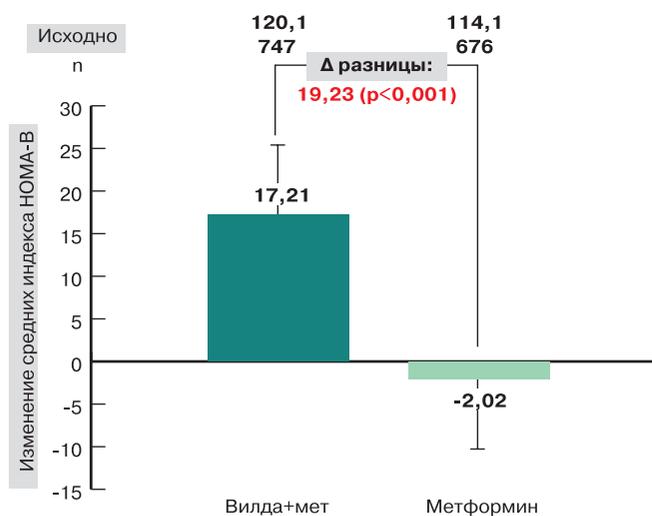


Рисунок 3. Анализ значений индекса НОМА-В у пациентов с СД2, находящихся на комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и монотерапии метформином [16]

По данным другого многоцентрового проспективного когортного исследования МАСТЕР, раннее назначение фиксированной комбинации вилдаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг позволяло достичь $HbA1c < 7\%$ без доказанной гипогликемии у 68,7% пациентов с впервые выявленным СД2 по окончании 6 мес. наблюдения [13]. Среди пациентов, получавших другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (бигуаниды + производные сульфаниламочевины, бигуаниды + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, бигуаниды + ситаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), достичь цели смогли только 40,7% ($p < 0,001$; рис. 4).

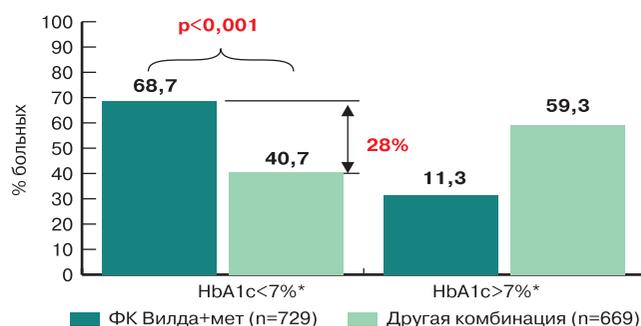


Рисунок 4. Доля пациентов с СД2, достигших уровня гликированного гемоглобина ($HbA1c$) $< 7\%$ без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес. наблюдения. Адаптировано из [13]

Доля пациентов с СД2, достигших $HbA1c < 6,5\%$, была вдвое выше в группе, получавшей фиксированную комбинацию метформин + вилдаглиптин, по сравнению с другими комбинациями сахароснижающих препаратов (рис. 5) [13]. В метаанализе, выполненном Vanita R. и соавт., который был опубликован в журнале Clinical Therapeutics, сравнивалась эффективность различных представителей иДПП-4 на основании 79 исследований по всему миру с участием более 40 тыс. пациентов. В нем рассматривалось влияние различных сахароснижающих препаратов на среднее снижение $HbA1c$ по сравнению с исходным уровнем, уровень глюкозы в плазме натощак (ГНТ) и массу тела. Согласно полученным результатам, среди препаратов класса иДПП-4 наибольший эффект в отношении параметров углеводного обмена продемонстрировал вилдаглиптин [17].

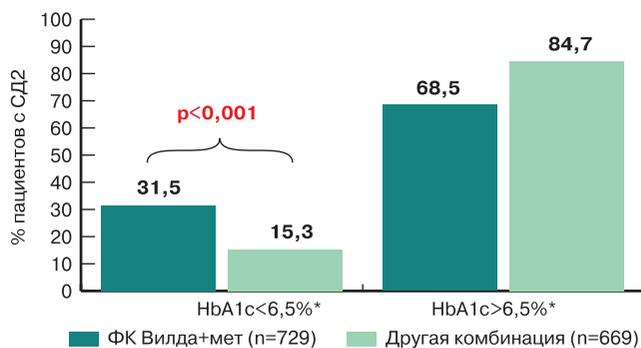


Рисунок 5. Доля пациентов с СД2, достигших уровня гликированного гемоглобина ($HbA1c$) $< 6,5\%$ без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес. наблюдения. Адаптировано из [13]

Исследование VERIFY. У ВАС ЕСТЬ ШАНС КОНТРОЛЯ СД2!

Исследование VERIFY показало, что **старт терапии с фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®)** может... иметь преимущества в отношении **долгосрочного удержания гликемического контроля** благодаря синергии компонентов¹

Пациенты в группе ранней комбинированной терапии, в **2 раза реже** теряли гликемический контроль в ходе 5 лет исследования (ОР: 0,51 [0,45-0,58]) и в среднем на 2 года дольше удерживали стойкий гликемический контроль (HbA1c<7,0%), чем пациенты группы поэтапной интенсификации терапии.¹

Узнать больше об исследовании VERIFY:



ВОЗДЕЙСТВИЕ

на **10** из **11**
звеньев
патогенеза СД2^{1,2}

СОХРАНЕНИЕ

функции
В-клетки^{1,3}



СНИЖЕНИЕ

риска потери
гликемического
контроля на 60%¹



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ поддерживают подход РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ у части пациентов с СД2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ⁴

Общая характеристика
лекарственного
препарата:

000 «Др. Реддис Лабораторис»
15035, г. Москва, Овчинниковская наб, д. 20, стр. 1
Телефон: +7 495 783 29 01

000 «Новartis Фарма»,
123215, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70
Тел.: +7 (495) 957-12-70, факс +7 (495) 967-12-68
www.novartis.ru



VERIFY – Первое исследование долгосрочных преимуществ ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин по сравнению со стандартом лечения - поэтапной интенсификацией терапии у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа
СД2 - сахарный диабет 2-го типа
HbA_{1c} - гликированный гемоглобин
1. Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.
2. Stanley S, Schwartz, Solomon Epstein et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. Trends Endocrinol Metab. 2017 Sep;28(9):645-655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Paldanius PM, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD 2020, 21-25 September
4. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2 (доступ: ноябрь 2024 г.)

ID 11303884/GAL/ALL/11.24/0
R1305928-29102024-HCP-GAL-GALMET

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях

Реклама

В другом метаанализе, проведенном Esposito К. и соавт., на основании 98 исследований, включавших более 24 тыс. пациентов, анализировался ответ HbA1c на действие отдельных представителей класса иДПП-4 в течение 1 года терапии. Было установлено, что исходный уровень HbA1c выступал наиболее значимым фактором, определяющим прогнозируемую эффективность терапии данным классом препаратов. Большее прогнозируемое снижение HbA1c относительно других иДПП-4 показывал вилдаглиптин [18].

В последние годы одним из ключевых факторов неудовлетворительного управления СД считается гликемическая вариабельность, ассоциированная с более высокими рисками развития сосудистых осложнений по сравнению с просто хронической гипергликемией. Ввиду глюкозозависимого механизма стимуляции секреции инсулина препараты с инкретиновым эффектом стали рассматриваться в качестве эффективных инструментов контроля гликемической изменчивости. В метаанализе 2022 г., включившем 14 рандомизированных контролируемых исследований, иДПП-4 оказались более эффективными в снижении вариабельности глюкозы у пациентов с СД2 (без инсулинотерапии) по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов. Так, иДПП-4 значительно снижали MAGE (средняя разница [MD]: -0,69 ммоль/л, 95% доверительный интервал [ДИ]: от -0,95 до -0,43, $p < 0,001$) при умеренной гетерогенности исследований ($I^2 = 28\%$). При этом предварительно определенные анализы подгрупп показали, что ингибиторы DPP4 были более эффективны в снижении MAGE при сопоставлении с производными сульфонилмочевины (MD: -0,91 ммоль/л, $p < 0,001$) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (MD: -0,67 ммоль/л, $p = 0,03$) [19].

По результатам работы Tan F. H.S. и соавт. [20], добавление к терапии вилдаглиптина у пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, значительно снизило индексы гликемической вариабельности: MAGE с 6,94 (2,61) до 5,72 (1,87), $p = 0,018$; коэффициент вариации – с 34,05 (8,76) до 28,19 (5,36), $p = 0,010$. Кроме того, процент времени в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л) улучшился с 61,17 (20,50) до 79,67 (15,33) % ($p = 0,001$), а процент времени выше диапазона уменьшился с 32,92 (23,99) до 18,50 (15,62) % ($p = 0,016$). При этом гипогликемические события были нечастыми, а снижение времени ниже диапазона и AUC для гипогликемии не достигло статистической значимости.

К достоинствам вилдаглиптина можно отнести и нейтральное влияние на действие других лекарственных препаратов при совместном приеме у одного пациента. В исследованиях, проводившихся в США и некоторых странах Европы, изучалось взаимодействие вилдаглиптина с антигипертензивными средствами (ингибиторам АПФ, сартанами, блокаторами медленных кальциевых каналов), сердечными гликозидами, антикоагулянтами, статинами [21, 22]. Значимых случаев взаимодействия выявлено не было.

В целом за последнее десятилетие получена обширная панорама данных относительно профиля безопасности иДПП-4 у пациентов с СД2. Согласно анализу Mathieu С и соавт. [23], вилдаглиптин, преимущественно выводимый почками, может не подходить для больных с хронической болезнью почек. Однако пациенты с легкой степенью почечной дисфункции могут принимать препарат без необходимости корректировки дозы, в то время как при умеренной или тяжелой почечной недостаточности необходимо снижение суточной дозировки вдвое. Сердечно-сосудистая безопасность препарата была подтверждена в метаанализе 40 исследований фазы III и IV с участием более 17 000 пациентов с СД2, включая больных с застойной сердечной недостаточностью. Показатели отношения риска для отдельных конечных точек MACE, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, в случае вилдаглиптина были аналогичны таковым у препарата сравнения [23].

В 52-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании Vildagliptin In Ventricular Dysfunction Diabetes (VIVID) оценивалась безопасность вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В нем было продемонстрировано, что вилдаглиптин не вызывал изменений функции левого желудочка и не ухудшал уже имеющуюся сердечную недостаточность. Скорректированные коэффициенты риска заболеваемости (IRR) для ХСН были схожи у вилдаглиптина и других неинсулиновых противодиабетических препаратов – в диапазоне от 0,49 до 1,03. Это указывает на то, что вилдаглиптин безопасен для использования при ХСН [24].

У пациентов в возрастной группе старше 65 лет прием вилдаглиптина коррелирует с более эффективным гликемическим контролем, меньшим риском гипогликемических реакций и отсутствием увеличения индекса массы тела в сравнении с другими иДПП-4 [25–27].

Неоспоримым преимуществом терапии вилдаглиптином является наличие на фармакологической арене его фиксированной комбинации с метформином. По данным статьи Rombopoulos G. и соавт., среди пациентов на терапии фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин приверженность терапии была на 19% выше, чем при приеме свободной комбинации этих препаратов [27]. Иными словами, наличие фиксированной комбинации создает предпосылки для увеличения комплаентности пациентов и соответственно эффективности управления гликемическим контролем при СД2.

Большинство актуальных клинических рекомендаций по лечению пациентов с СД2, включая Российские протоколы, сходятся во мнении, что ранняя комбинированная терапия в дебюте заболевания служит стратегически верным решением, способствующим более продолжительному терапевтическому эффекту, замедлению прогрессирования заболевания, отсрочке даль-

нейшей интенсификации лечения, уменьшению частоты инвалидирующих осложнений. Оптимальная начальная патогенетически обоснованная комбинация сахароснижающих препаратов у пациентов независимо от возраста – метформин + иДПП4 [1, 4, 9, 13]. При этом следует отметить, что с учетом результатов исследования VERIFY единственным представителем класса иДПП-4, рекомендованным в рамках стартовой комбинированной терапии с метформином, является вилдаглиптин. Применение фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина в одной таблетке способствует большей приверженности пациентов терапии, а следовательно, снижает риск осложнений и смерти.

Литература/References

1. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2 типа. Терапия. 2023; 9(9): 117–124. doi: 10.18565/therapy.2023.9.117-124.
2. Моргунов Л.Ю. Вилдаглиптин: известное и неизвестное. Медицинский совет. 2016; (3): 92–97. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-92-97.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium. 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Gomez-Peralta F, Abreu C., Cos X., Gomez-Huelgas R. When does diabetes start? Early detection and intervention in type2 diabetes mellitus. Rev Clin Esp (Barc). 2020; 220(5): 305–14. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.003.
5. Аметов А.С. Патфизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа. Фарматека. 2017; (5): 3–9.
6. Shwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. Diabetes Care. 2016; 39(2): 179–86. doi: 10.2337/dc15-1585.
7. Bluher 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): 1403–7. doi: 10.1111/dom.14969.
8. Mervass NA, Alkhader YK, Alharthi SA et al. The role of screening, risk factors, and early intervention in preventing diabetes in the obese population: A systematic review. Cureus. 2024; 16(7): e63952. doi: 10.7759/cureus.63952.
9. Бирюкова Е.В. Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью. Сахарный диабет. 2014; (1): 81–84.
10. Ding Y, Liu Y, Qu Y et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin vs. metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus therapy: A meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022; 26(8): 2802–17. doi: 10.26355/eurrev_202204_28611.
11. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology. 2003; 144(12): 5149–58. doi: 10.1210/en.2003-0323.
12. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. Endocrinology. 2000; 141(12): 4600–5. doi: 10.1210/endo.141.12.7806.
13. Демидов Н.А., Андиферов М.Б., Зилов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР). Сахарный диабет. 2020; 23(6): 514–522. doi: 10.14341/DM12508.
14. Chan JCN, Paldanius PM, Mathieu C et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: A subanalysis of the VERIFY study. Diabetes Obes Metab. 2021; 23(1): 245–51. doi: 10.1111/dom.14192.
15. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P 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, multi-centre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394(10208): 1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
16. Paldanius PM, Ivaska KK, Hovi P et al. Poster presented at 56 Virtual Annual Meeting EASD. 2020; Sep 21–25.
17. Aroda VR, Henry RR, Han J et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012; 34(6): 1247–58.e22. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
18. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI 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(2): e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
19. Chai S, Zhang R, Zhang Y et al. Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 935039. doi: 10.3389/fendo.2022.935039.
20. Tan FHS, Tong CV, Tiong XT et al. The effect of DPP4 inhibitor on glycemic variability in patients with type 2 diabetes treated with twice-daily premixed human insulin. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2021; 36(2): 167–71. doi: 10.15605/jafes.036.02.11.
21. Ayalasonmayajula SP, Dole K, He Y-L et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007; 23(12): 2913–20. doi: 10.1185/030079907X233296.
22. He YL, Sabo R, Riviere GJ et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007; 23(5): 1131–38. doi: 10.1185/030079907X188008.
23. Mathieu C, Kozlovski P, Paldanius PM et al. Clinical safety and tolerability of vildagliptin – insights from randomised trials, observational studies and post-marketing surveillance. Eur Endocrinol. 2017; 13(2): 68–72. doi: 10.17925/EE.2017.13.02.68.
24. McInnes G, Evans M, Del Prato S et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17000 patients. Diabetes Obes Metab. 2015; 17(11): 1085–92. doi: 10.1111/dom.12548.
25. Chien MN, Lee CC, Chen WC et al. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. Int J Gerontol. 2021; 5(2): 103–6. doi: 10.1016/j.ijge.2011.04.015.
26. Shankar RR, Xu L, Golm GT et al. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract. 2015; 69(6): 626–31. doi: 10.1111/ijcp.12607.
27. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8(5): 405–18. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003.
28. Rombopoulos G, Hatzikou M, Athanasiadis A, Elisaf M. Treatment compliance with fixed-dose combination of vildagliptin/metformin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: A 24-week observational study. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 251485. doi: 10.1155/2015/251485.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ушанова Фатима Омаревна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Часовская Юлия Сергеевна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: g.chasowskaya@gmail.com

Рукопись получена 02.09.2024. Рецензия получена 22.09.2024. Принята к публикации 27.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID iD 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Yuliya S. Chasovskaya** – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com

*Corresponding author: g.chasowskaya@gmail.com

Received: 02.09.2024. Revision Received: 22.09.2024. Accepted: 27.09.2024.