Старт СД2: какую комбинацию выбрать?

Лектор

417622/Gal/PPT/0322/0. Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке компании ООО «Новартис Фарма". Мнение лектора может не совпадать с мнением ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма»
Россия, Москва, 125315
Ленинградский пр-т, 70
Тел.: +7 (495) 967-1270
Факс: +7 (495) 967-1268
http://www.novartis.ru

Комбинация на старте возможна при любом уровне HbA1c

1. Проект «Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», 2021, Приложение Б, стр. 199
https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie_rekomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf

Метформин остаётся основой терапии большинства пациентов с СД2

Метформин **высоко эффективен** в снижении уровня глюкозы, **недорого стоит** и имеет хорошо **изученный профиль безопасности**[1]

Имеет доказательства **долгосрочной эффективности** в составе ранней комбинированной терапии и долгосрочных **преимуществ со стороны сердечно-сосудистой системы**[2-4]

Недостаточно данных о кардио-ренальных протективных эффектах **арГПП-1 и иНГЛТ2** у пациентов **с низким риском** и у тех, кому **метформин противопоказан**[5]

Учитывая растущую популяцию раннего развития СД2, имеющую СС риск в 20% случаев, а также основываясь на имеющихся доказательствах, метформин все еще должен оставаться основой терапии для большинства пациентов с СД2

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортёра 2 типа, СД2 – сахарный диабет 2 типа, СС – сердечно-сосудистый

1. ADA. Diabetes Care 2020; 43:S1; 2. Matthews DR et al. Lancet 2019; 394:1519; 3. UKPDS 34. Lancet 1998; 352:854; 4. Holman RR et al. N Engl J Med 2008; 359:1577; 5. Cosentino F et al. Eur Heart J 2020; 41:255

Что выбрать для комбинации с метформином?

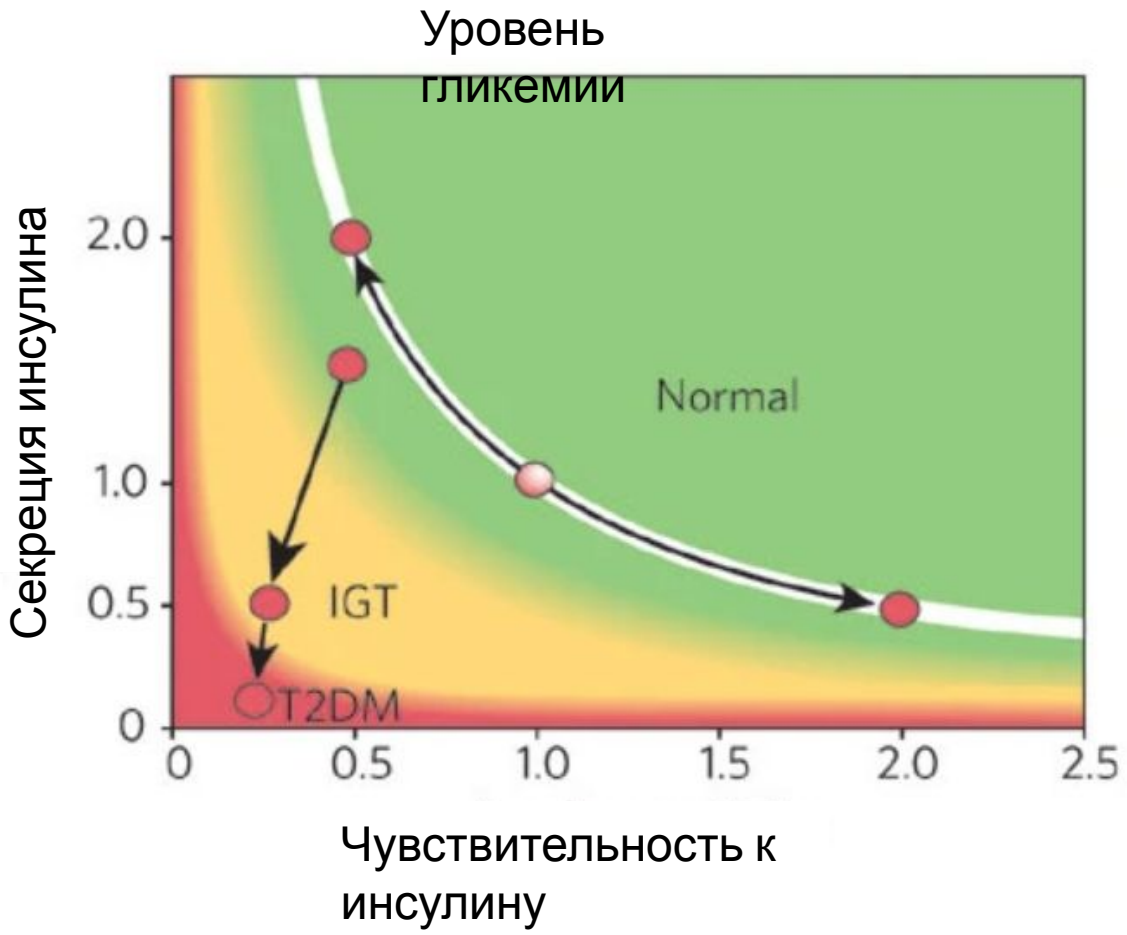
«Идеальная» комбинация препаратов на старте СД2 должна...

- Защищать β-клетки и замедлять прогрессирование СД2
- Достигать целей гликемии и удерживать стабильный длительный гликемический контроль
- Иметь благоприятный профиль безопасности и хорошо переноситься пациентами
- Снижать риск сердечно-сосудистых осложнений

«Идеальная» комбинация препаратов на старте СД2 должна защищать β-клетки и замедлять прогрессирование СД2

Патогенез СД 2 типа – дисбаланс между чувствительностью тканей к инсулину и секрецией инсулина β-клетками

Поэтому влияния только на инсулинорезистентность недостаточно

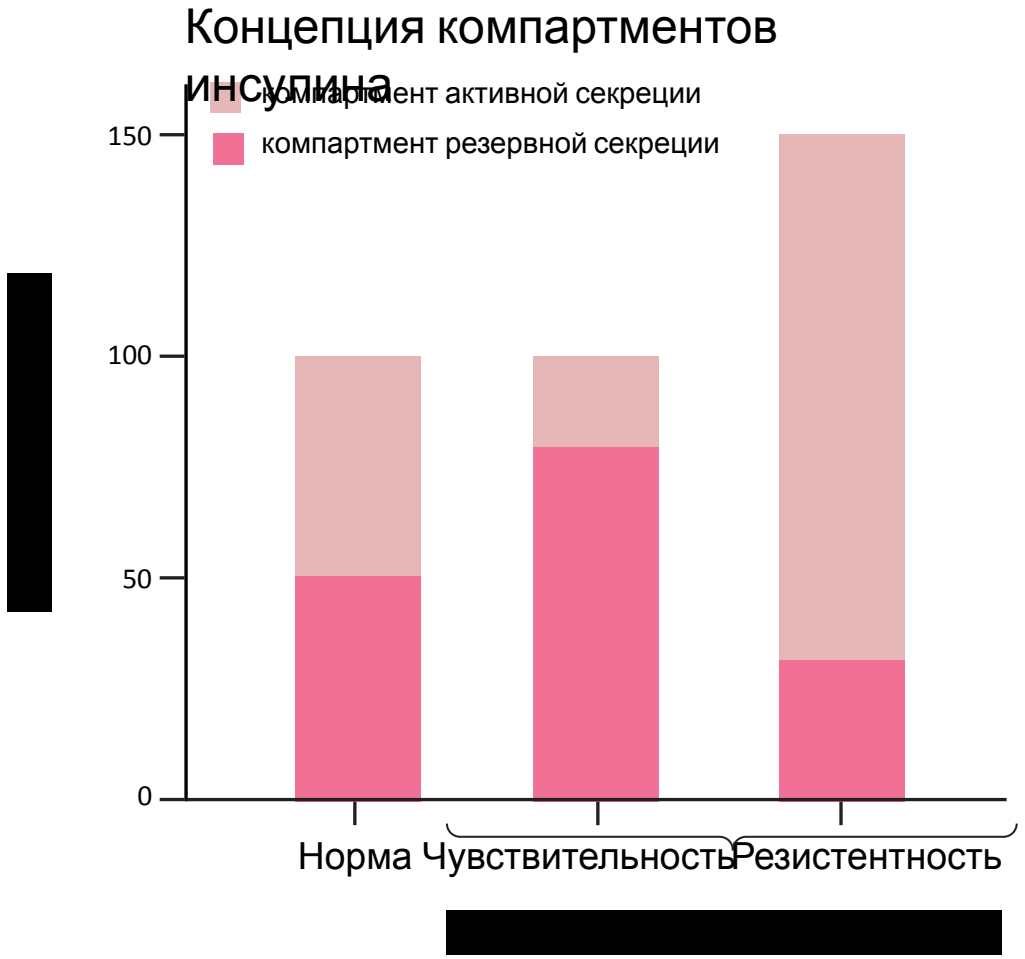


- Несмотря на значимую вариабельность соотношения инсулина и чувствительности к нему, **уровень ГПН в норме поддерживается** на уровне концентраций 4,0 – 6,1 ммоль/л. **благодаря секреторной адаптации β-клеток**.
- **При снижении функции β-клеток уровень гликемии сдвигается от нормальной толерантности к глюкозе (зелёное поле) через НТГ (жёлтое поле) к СД2 (красное поле)**.

СД 2 типа - сахарный диабет 2-го типа, Normal – норма, IGT, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, T2DM – сахарный диабет 2 типа

Kahn SE et al. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes, Nature 2006 Dec 14;444(7121):840-6. doi: 10.1038/nature05482.

До тех пор пока β-клетки способны отвечать на потребности тканей, СД2 не дебютирует



Рост инсулинорезистентности повышает долю β-клеток, активно секретирующих инсулин, что позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии.

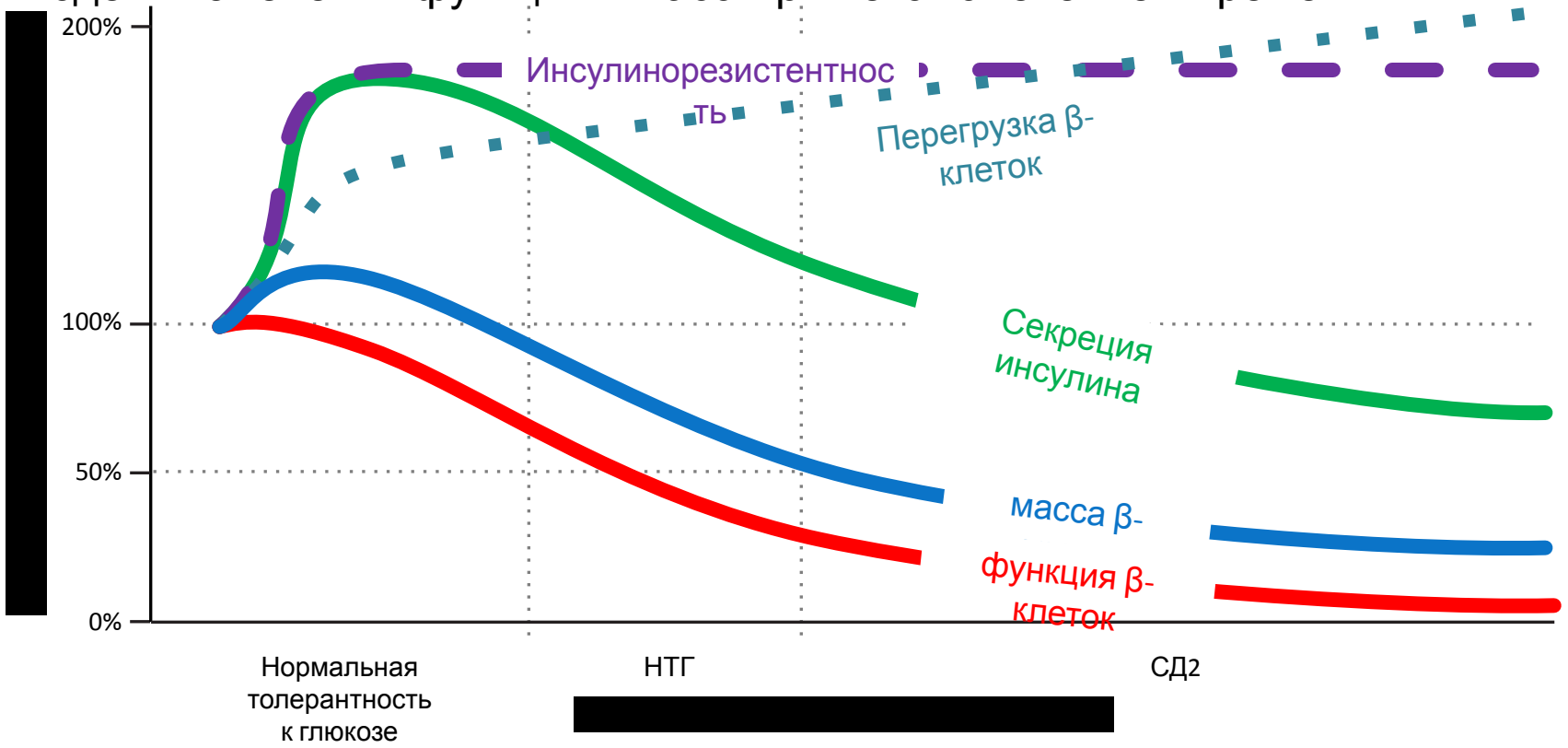
Дисфункция β-клетки — ключевое звено в дебюте СД 2-го типа

Adapten from The Lancet Diabetes & Endocrinology 2020 8, 249-256 DOI: (10.1016/S2213-8587(20)30022-X)

UKPDS

Рост инсулинорезистентности имеет свой предел, дисфункция и потеря β-клеток непрерывно прогрессируют

Модель изменения функции и массы β-клеток с течением времени



Инсулинорезистентность приводит к избыточной нагрузке и истощению резервов β-клеток

Yoshifumi Saisho. Importance of Beta Cell Function for the Treatment of Type 2 Diabetes. J. Clin. Med. 2014, 3(3), 923-943

Прямая взаимосвязь между прогрессирующим ухудшением функции β-клеток (HOMA-B) и повышением уровня HbA1c

Объединённый анализ 17 исследований, *8390 участников, из них 981 с НТГ, 7409 с недавно диагностированным СД2, не получавших лечения.*

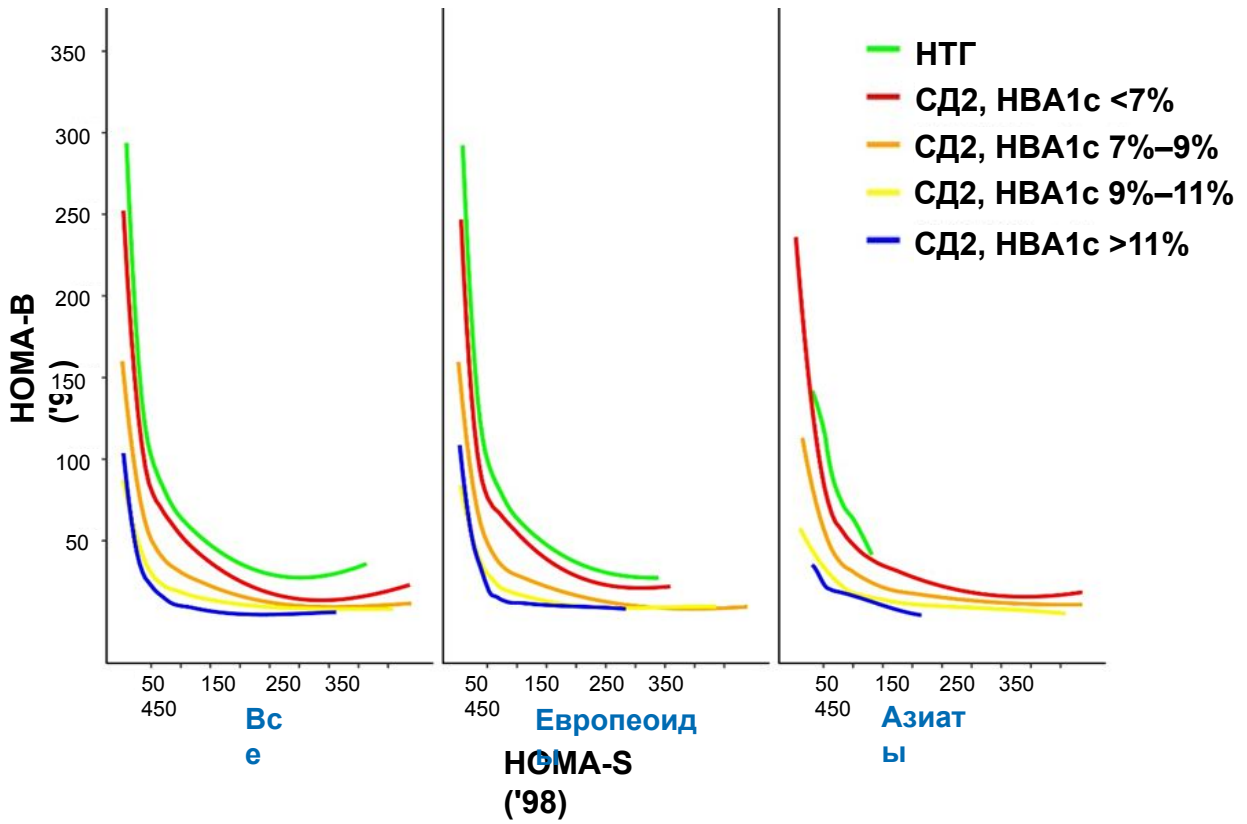
При 50% HOMA-S:

- **В группе НТГ** HOMA-B составил **110%** (n=657)

Уровни HOMA-B у пациентов с СД2

Пороговые значения HbA1c	n	Уровень HOMA-B
<7%	1029	**85%**
7%–9%	2301	**50%**
9%–11%	949	**40%**
>11%	64	**27%**

HOMA-B у пациентов с НТГ и СД2



ИМТ, индекс массы тела; HbA1c, гликированный гемоглобин; HOMA-B, гомеостатическая модель оценки функции β-клетки; HOMA-S, гомеостатическая модель оценки чувствительности к инсулину; НТГ, нарушенная толерантность к глюкозе; NA, не применимо; СО, стандартное отклонение; СД2, сахарный диабет 2 типа.

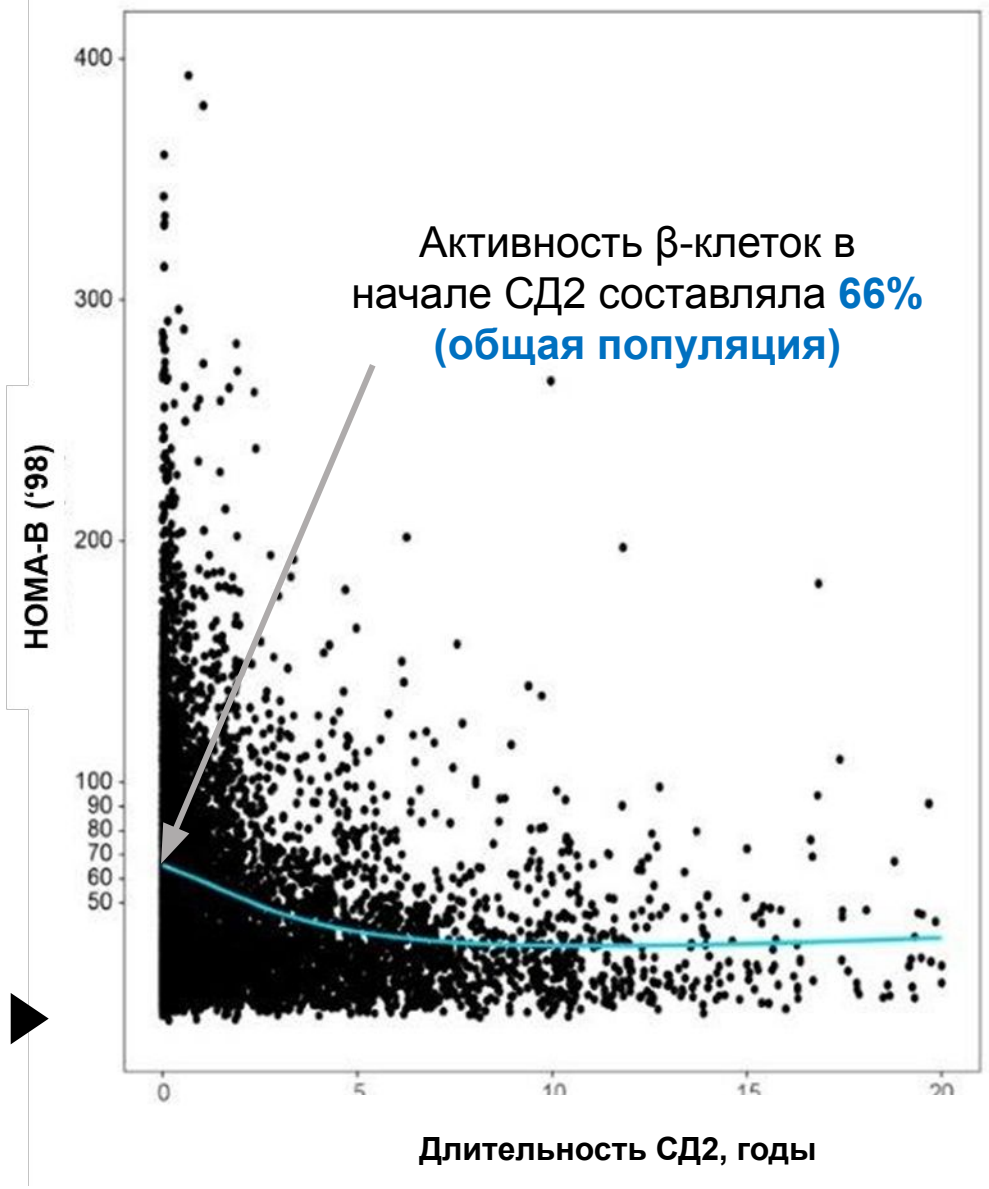
Del Prato S et al. Oral presentation at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2021.

Скорость потери функции β-клеток максимальна в первые 3,8 года СД2

Изучаемая популяция: *данные* ***базового визита пациентов с СД2, не получавших лечения из*** *15 исследований* (n=7409)*

- **Для популяции в целом активность β-клеток в начале СД2 составляла 66% со снижением на 27% в первые 3,8 года (до 39%).**
- **В течение последующих 16 лет общая потеря β-клеток составила 12,3%**

Поперечный анализ HOMA-B у пациентов с СД2 различной длительности



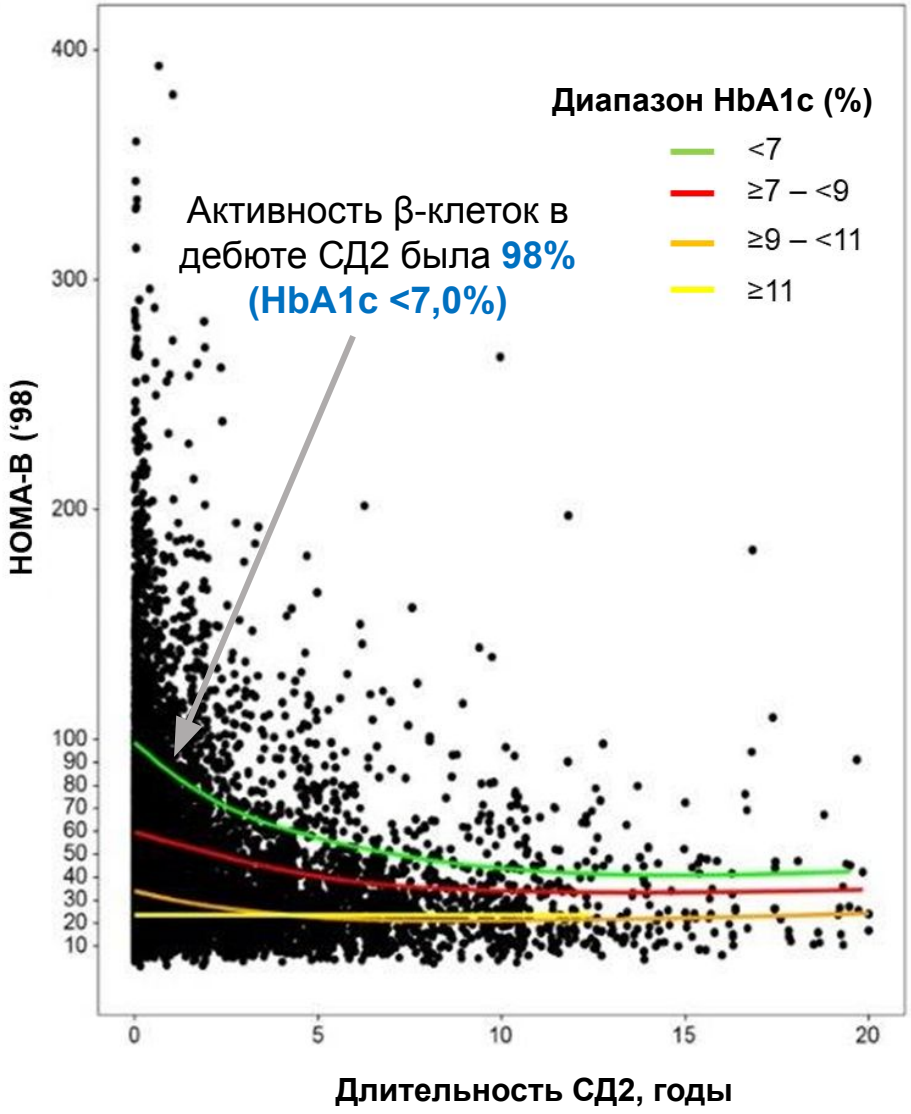
*Объединенный анализ включает четыре исследования фазы II, десять исследований фазы III и одно исследование фазы IV по вилдаглиптину

Blüher M et al. Oral presentation at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2021.

Степень потери функции β-клеток выше у пациентов с HbA1c >7,0%

- У пациентов с HbA1c <7,0% HOMA-B составлял 98% и снижался на 39% (до 59%) в течение 3,3 лет;
- После этого снижение составило 1,7% в год

Поперечный анализ HOMA-B у пациентов с СД2 разной продолжительности со стратификацией по уровням HbA1c



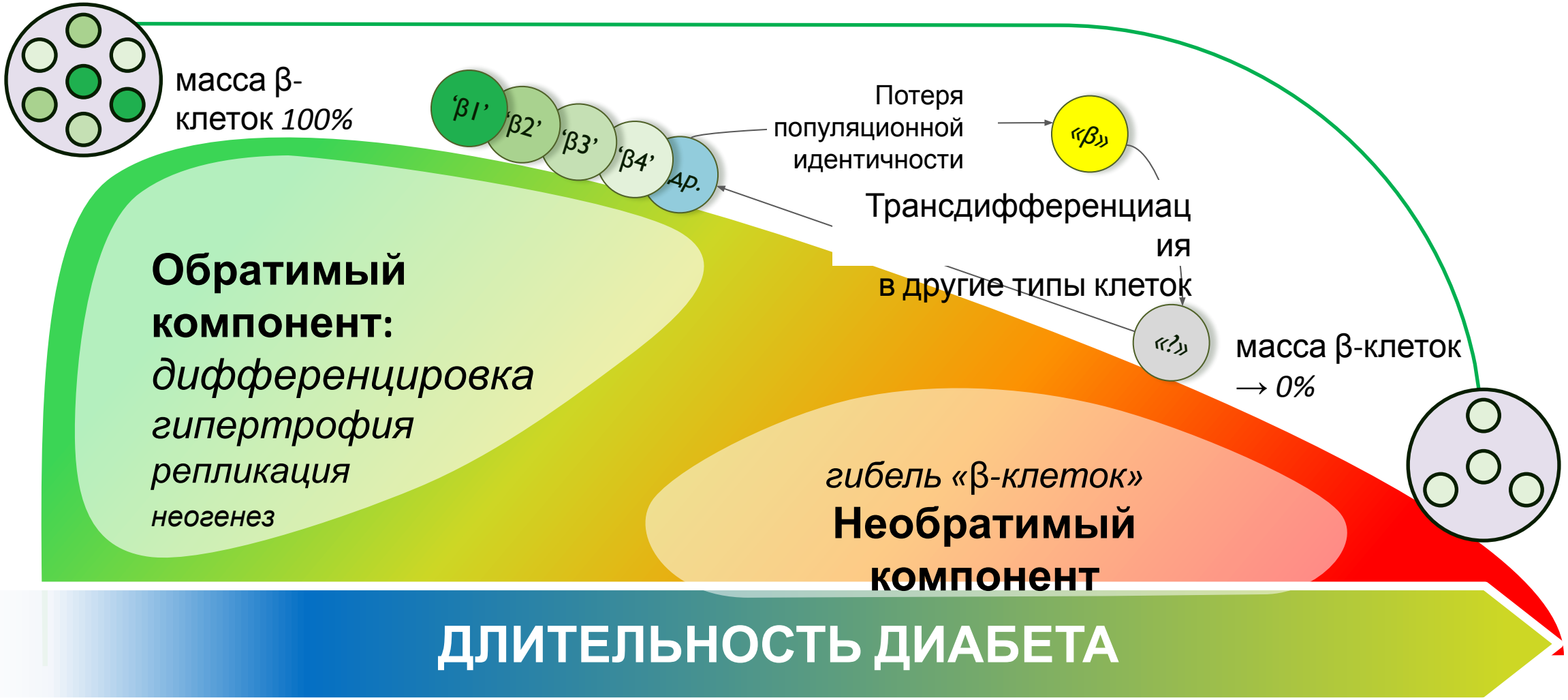
Blüher M et al. Oral presentation at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2021.

Чтобы использовать преимущества секреции и активности эндогенного инсулина, важно выявлять СД2 как можно раньше и лечить пациентов более интенсивно, когда HbA1c все еще составляет <7%

HbA1c, гликированный гемоглобин; СД2, сахарный диабет 2 типа.

Blüher M et al. Oral presentation at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2021.

Дисфункция β-клетки обратима в первые годы СД 2 типа

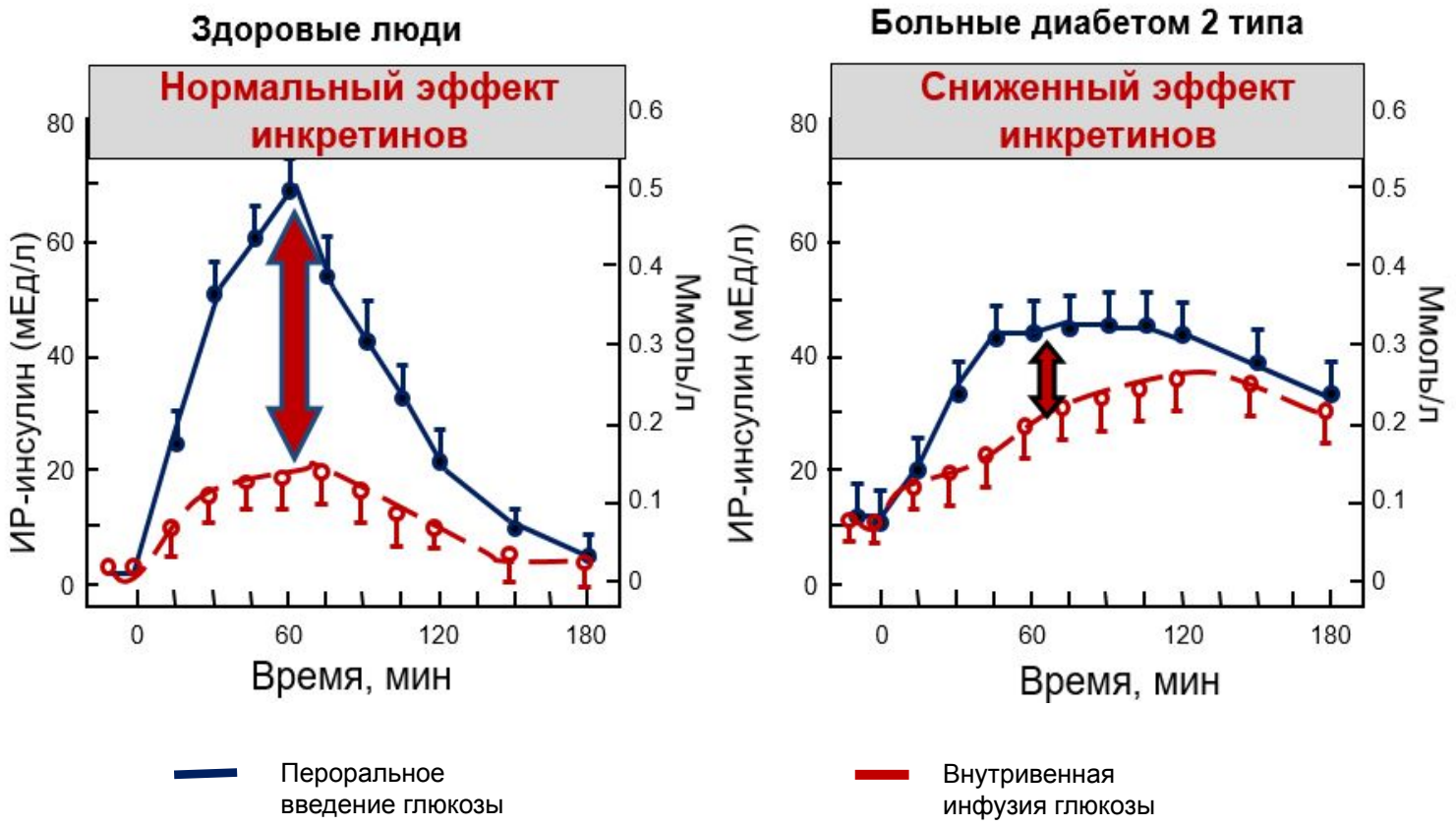


Emerging Strategies for the Preservation of Pancreatic Beta-cell Function in early Type 2 Diabetes. *Ravi Retnakaran MD. Clin Invest Med* 2014; 37 (6): E414-E420.
Changing the Concept of Type 2 Diabetes: Beta Cell Workload Hypothesis Revisited. Yoshifumi Saisho. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2018, 18
Hunter CS and Stein RW (2017) Evidence for Loss in Identity, De-Differentiation, and Trans-Differentiation of Islet β-Cells in Type 2 Diabetes. Front. Genet. 8:35. doi: 10.3389/fgene.2017.00035

Раннее применение инкретиновой терапии сохраняет функцию β-клеток и нормализует функцию α-клеток

Giuseppe Daniele, Muhammad Abdul-Ghani & Ralph A DeFronzo (2014) What are the pharmacotherapy options for treating prediabetes?, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15:14, 2003-2018

Инкретиновый эффект – усиление глюкозозависимой секреции инсулина

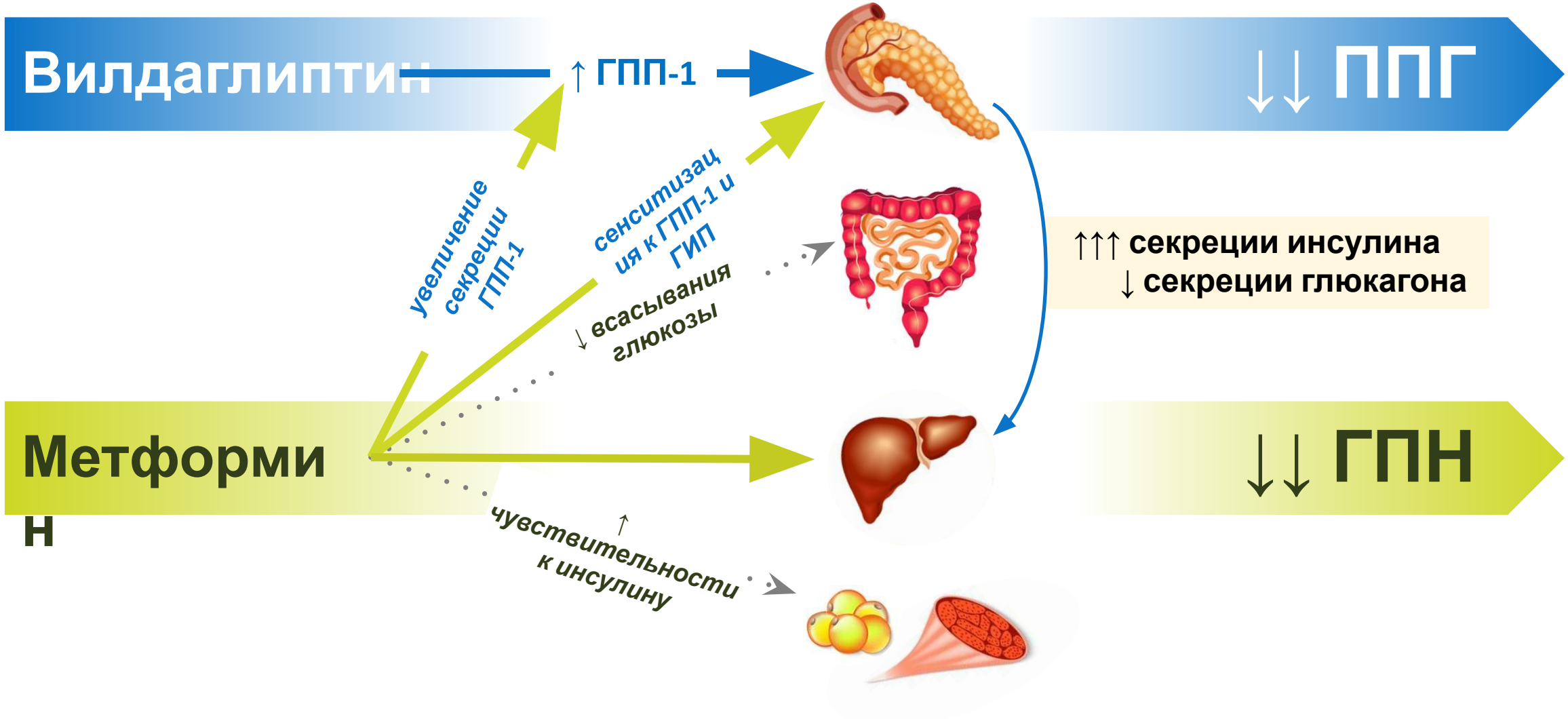


- В 1964 г. был впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был **на 20% - 60% выше** при пероральном применении глюкозы, чем при ее внутривенном введении.
- Вклад «инкретинового эффекта» в уровень постпрандиального инсулина составляет **65-70%** у здоровых

«Инкретиновый эффект» реализуется в усилении глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Merged together: Lebovitz H. Diabetes Rev. 1999;7:139-153 & Chon S, Riveline JP, Blondeau B, Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells. Diabetes Metab 2014;40:411-22

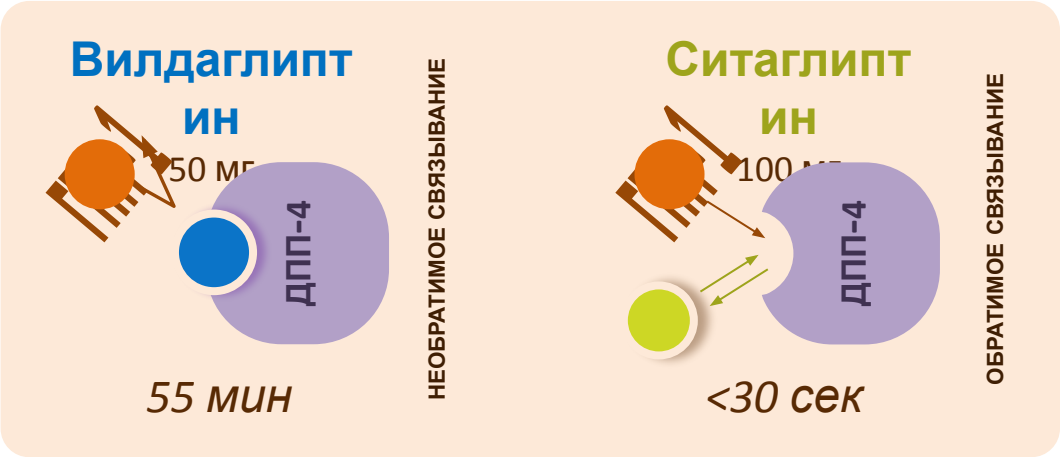
Эффект синергии: метформин и вилдаглиптин повышают секрецию инкретинов



Scheen AJ.DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. Diabetes Metab. 2012 Apr;38(2):89-101. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.001
Adapted from: Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. Diabetologia. 2011;54(2):219-222.

Вилдаглиптин обеспечивает быстрое и полное ингибирование ДПП-4

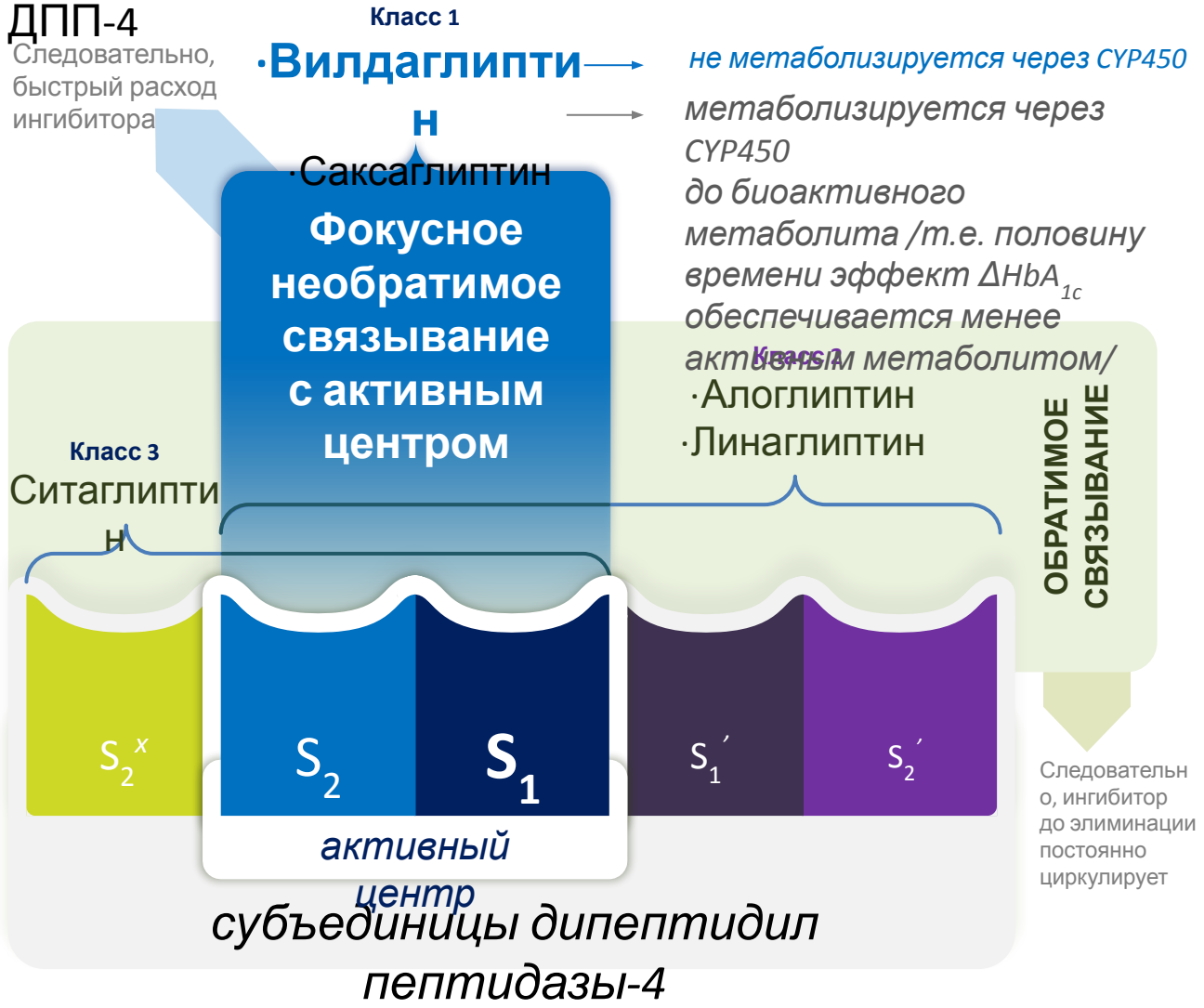
Длительность связи с активным центром



Молекула **вилдаглиптина** связывается с активным центром ДПП-4 **прочной ковалентной связью на 55 минут**. Это определяет **мощное ингибирование ДПП-4** благодаря высокому сродству с активным центром и **более длительное ингибирование** благодаря медленной диссоциации от активного центра ДПП-4.

Молекула **ситаглиптина** связывается с ДПП-4 **слабой водородной связью <30 сек**, что определяет быструю диссоциацию и конкурентный характер связи, она может быть разорвана молекулами ГПП-1.

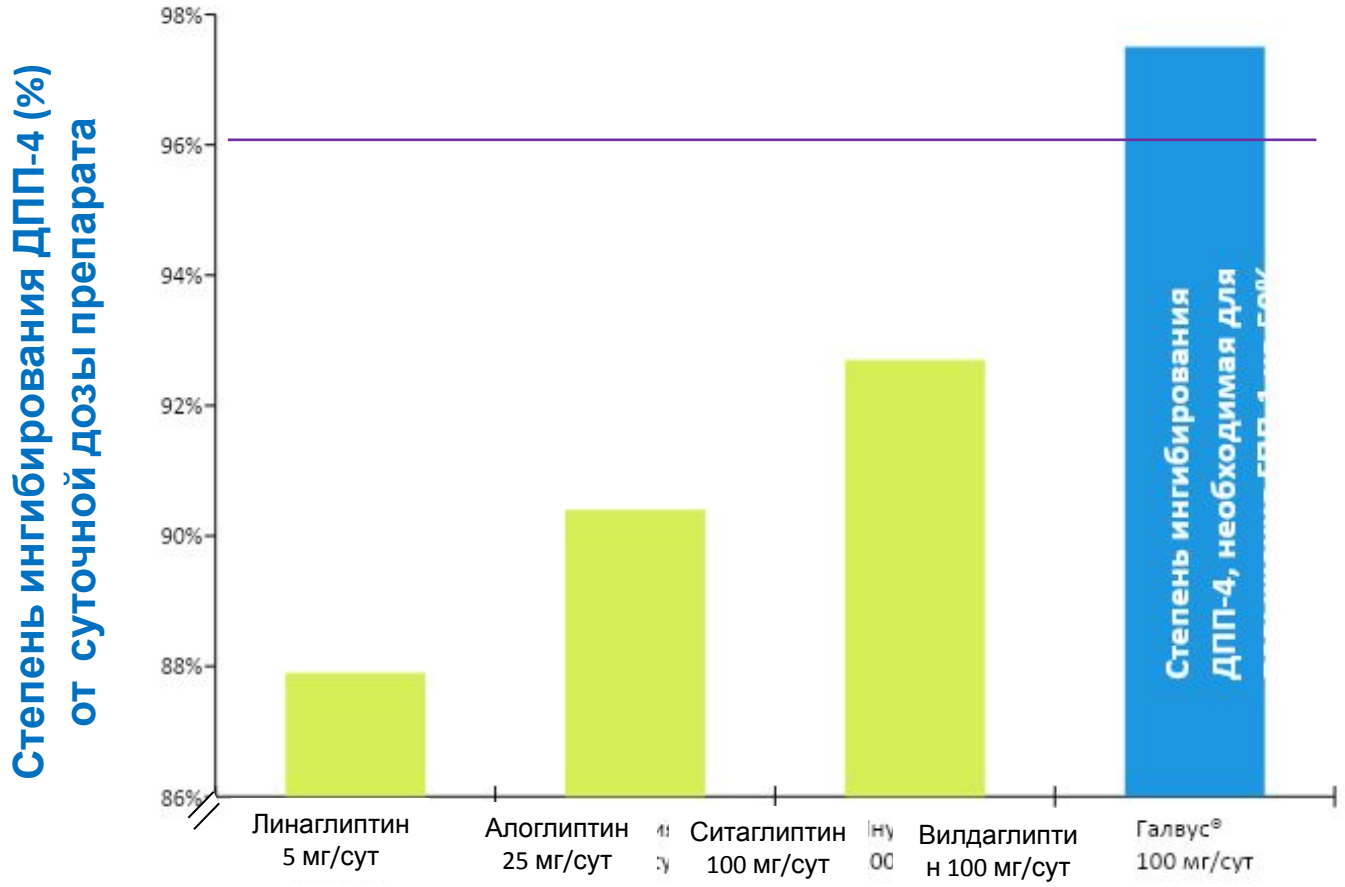
Сайты связывания ингибиторов с субъединицами ДПП-4



Nabeno M., et al. (2013). Biochem Biophys Res Comm ; Vol. 434 : 191-196.
Davis JA, et al. (2010) Indian J Pharmacol; 42(4):229-233
Gallwitz B. (2012). Clin Med Insights (Endo & Diab.) ; Vol 5 : 1 – 11.
Ahren B. et al. (2011) Diabetes Obes Metab; 13(9):775-783.
Kishimoto M. (2013). Diab Met Syn Obesity ; Vol 6 : 187 – 195.
Burkey BF, et al. Poster presented at 42nd EASD (14 Sep 2006)

Вилдаглиптин ингибирует активность фермента ДПП-4 на 97,5%

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование прогнозируемой эффективности



- Фермент дипептидилпептидаза-4 является неспецифической протеазой и разрушает инкретины.
- Ингибирование ДПП-4 обеспечивает максимально высокую физиологическую концентрацию инкретинов.

Степень ингибирования ДПП-4 связана с увеличением активного ГПП-1 и повышением секреции инсулина.

R. Takayanagi, T. Uchida, K. Kimura, and Y. Yamada, “Evaluation of drug efficacy of DPP-4 inhibitors based on theoretical analysis with pharmacokinetics and pharmacodynamics,” Biopharm. Drug Dispos., vol. 38, 2017.

Комбинация вилдаглиптин + метформин влияет на базальную и постпрандиальную секрецию инсулина

Чем ниже HbA1c, тем более важно контролировать не только базальную, но и **постпрандиальную гипергликемию**

до >70%

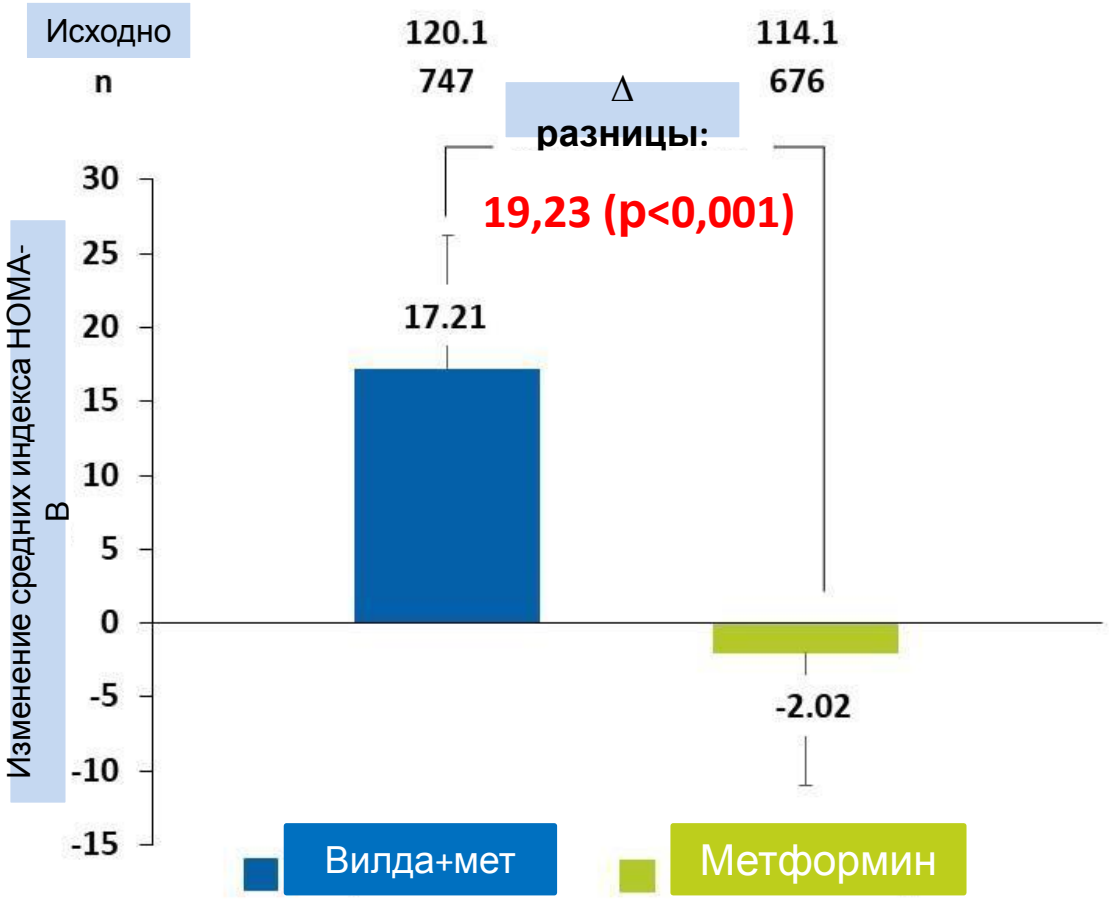
вклад постпрандиального уровня глюкозы в гликемическую нагрузку у пациентов при HbA_{1c} <7%

Обоснование выбора иДПП-4 на более низких уровнях HbA1c

Leiter L.A., Monnier L et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. Clin Ther. 2005;27 Suppl B:S42-56. *Иллюстрация адаптирована*

VERIFY: впервые доказано улучшение базальной функции β-клеток у пациентов в дебюте СД2 с HbA1c 6,7% на РКТ вилдаглиптин + метформин

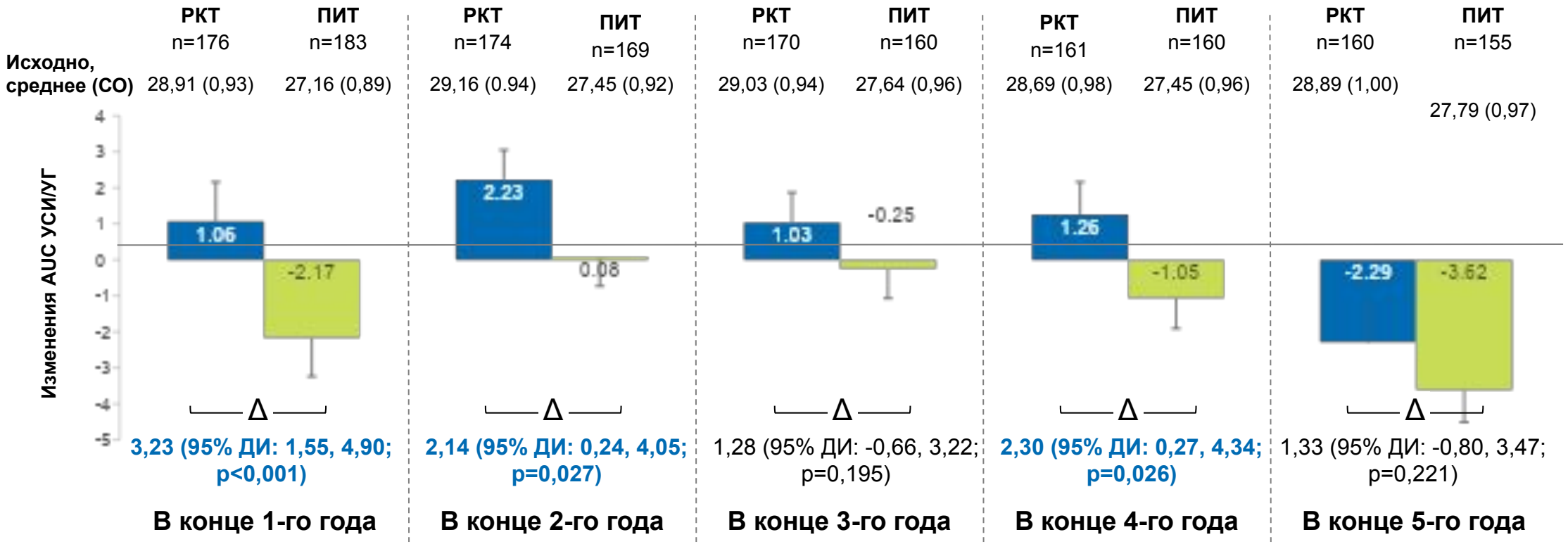
Изменения скорректированных средних индекса HOMA-B за период от начала терапии до первой потери контроля (период 1)



Базальная функция β-клеток была лучше на РКТ вилдаглиптин + метформин по сравнению с монотерапией метформином

HOMA-B – модель оценки гомеостаза функции β-клетки; Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по 500 мг)
Базальная функция β –клетки – функция натощак , РКТ – ранняя комбинированная терапия. Paldanius PM, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD 2020, 21-25 September

VERIFY: долгосрочные данные о постпрандиальной функции β-клеток на РКТ вилдаглиптин + метформин



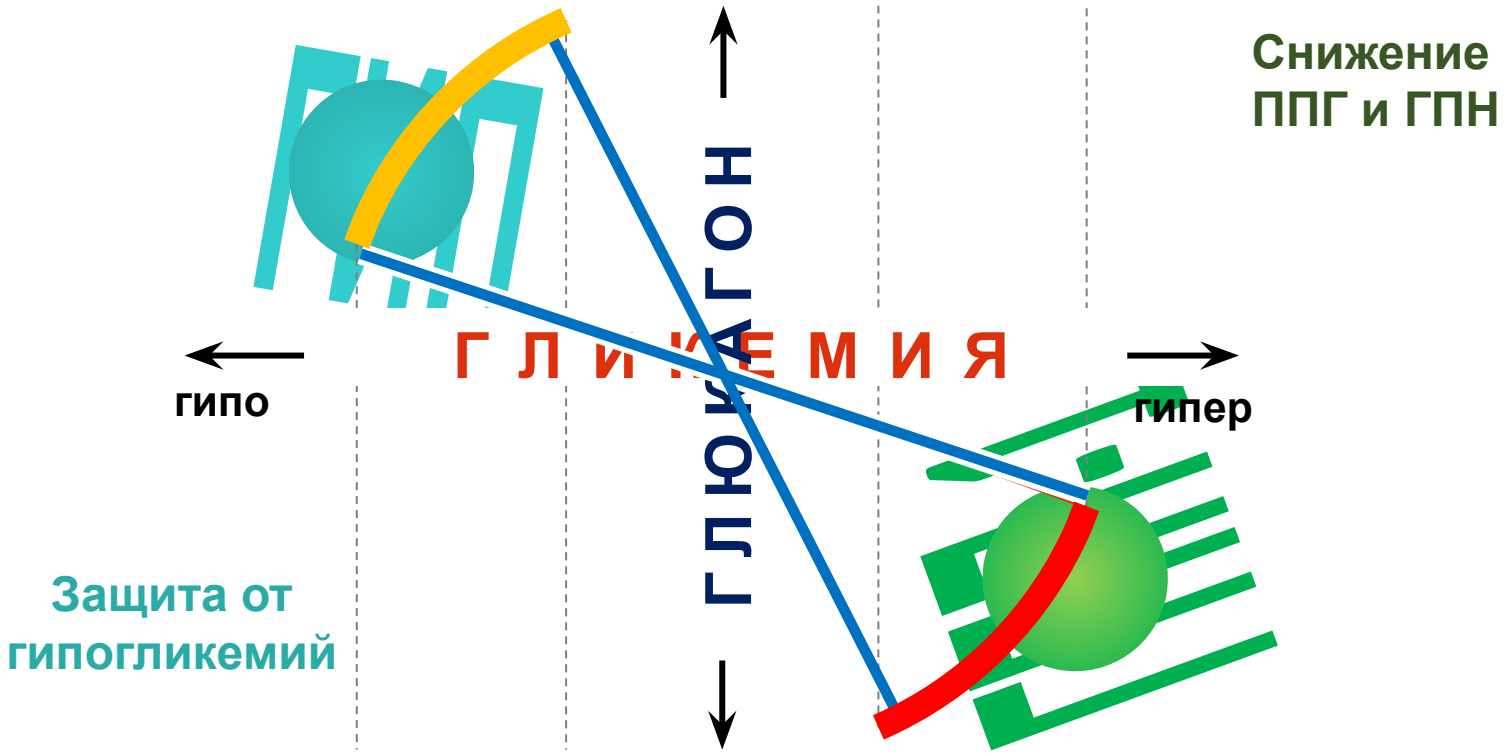
Изменения соотношения площадей под кривыми (AUC) уровня секреции инсулина (УСИ) к уровню глюкозы (УГ) по сравнению с исходными значениями ***по годам исследования***

Постпрандиальная функция β-клеток была лучше на РКТ вилдаглиптин + метформин по сравнению с группой ПИТ на протяжении всех 5 лет исследования

РКТ – ранняя комбинированная терапия (вилдаглиптин + метформин), ПИТ – поэтапная интенсификация (начальная терапия метформином с интенсификацией вилдаглиптином после первичной неудачи)

Fakaritis P M et al. Poster presented at the American Diabetes Association 2021 (669-P).

Ингибиторы ДПП-4 регулируют функцию α-клеток

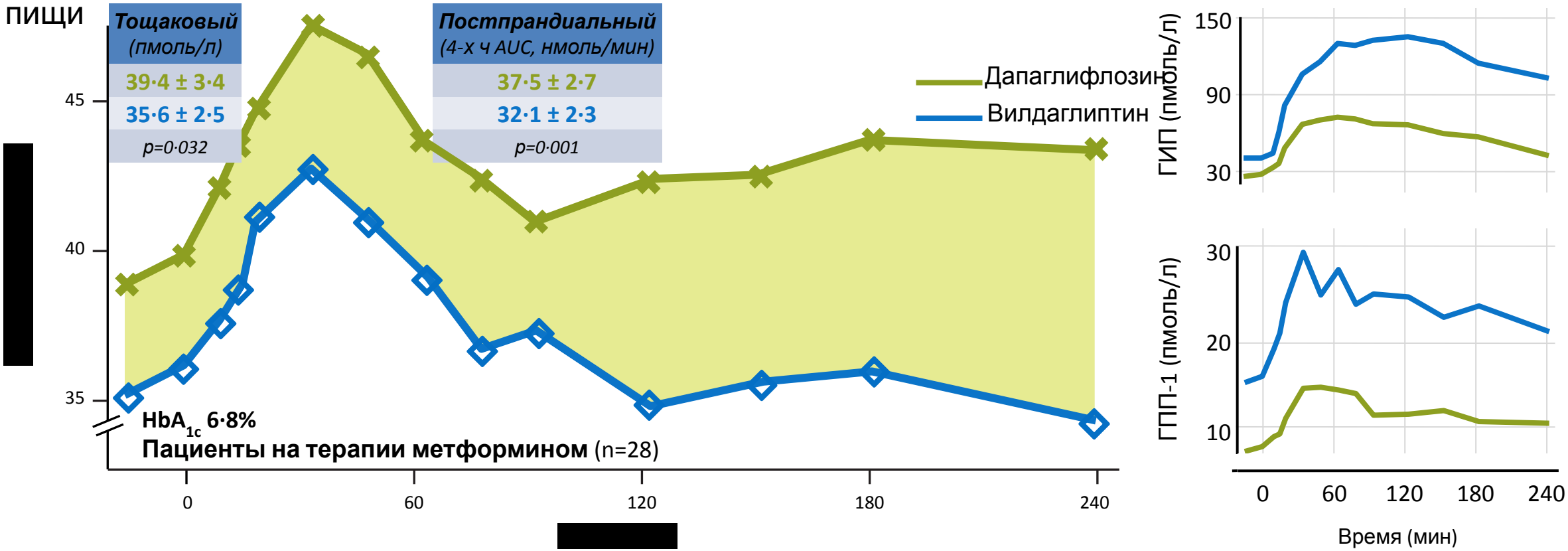


иДПП-4 снижают секрецию глюкагона при гипергликемии *(посредством ГПП-1)* и способствуют его секреции при гипогликемии *(посредством ГИП)*

1. Arrojo e Drigo, R., et al. Diabetologia (2015). 2. Bo Ahrén & James E. Foley, Diabetologia (2016) 59:907–917. 3. Christensen M, et al. Diabetes. 2011;60(12):3103-3109.

Вилдаглиптин — более физиологичная динамика глюкагона, ГИП и ГПП-1 по сравнению с иНГЛТ2

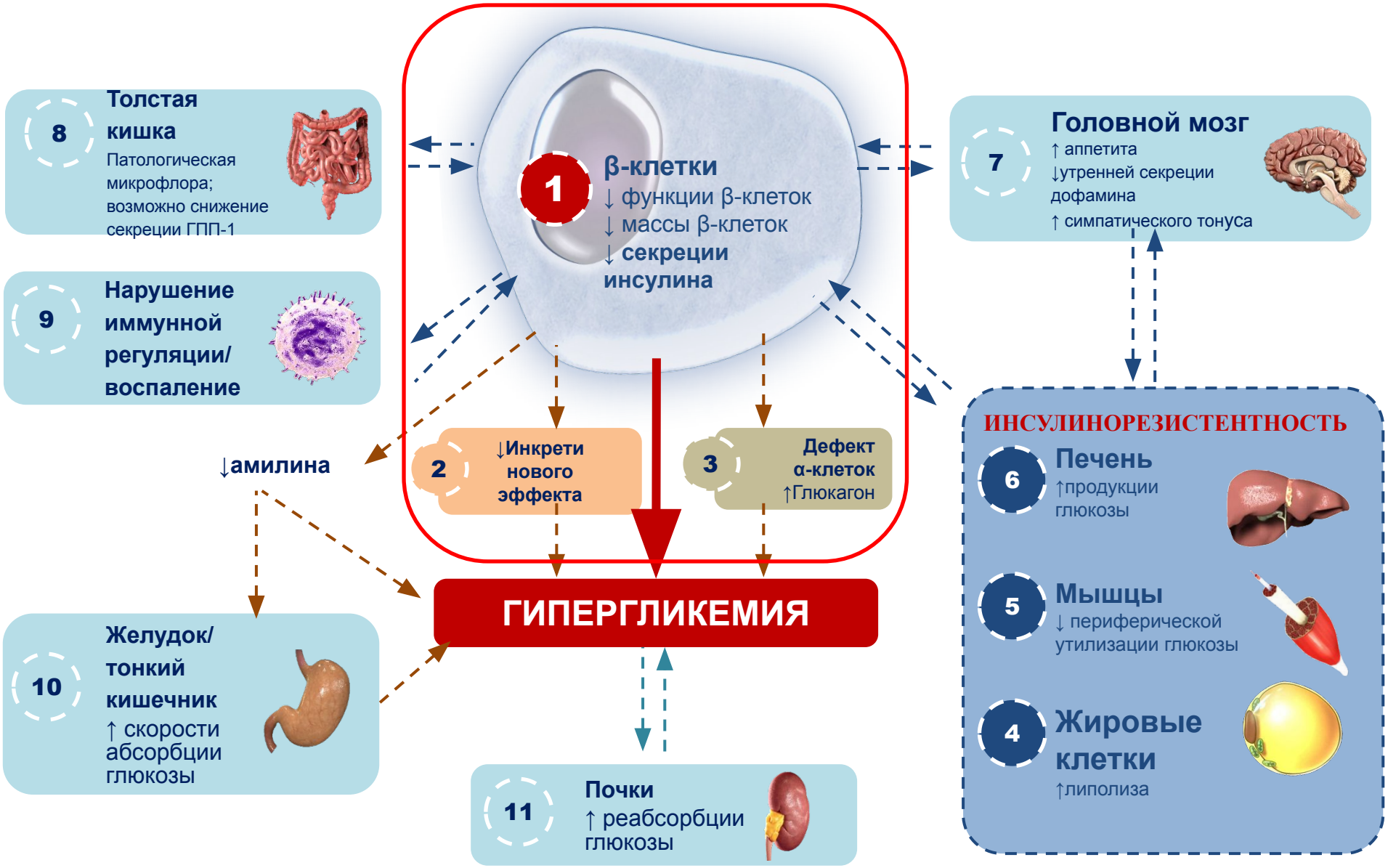
Уровни глюкагона и интактных инкретиновых гормонов в плазме крови пациентов до и после приёма пищи



У пациентов, ранее находившихся на терапии метформином, добавление вилдаглиптина обеспечивало на ≈15% более низкий уровень глюкагона по сравнению с добавлением иНГЛТ-2, а уровни интактных ГПП-1 и ГИП были значимо выше.

Alsalim, W., Persson, M., & Ahren, B. (2018). Different Glucagon Effects During DPP-4 Inhibition versus SGLT-2 Inhibition in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Subjects. Diabetes, Obesity and Metabolism, 1–26.

Комбинация вилдаглиптин + метформин влияет на 10 из 11 звеньев патогенеза СД2, вызывающих гипергликемию



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.

Выводы

- **Сохранение функции β-клеток и чувствительности к инсулину** имеет решающее значение для оптимального лечения СД2.
- Функция β-клеток не утрачена необратимо на ранних стадиях СД2, поэтому попытки **сохранить секрецию инсулина более эффективны в первые 3,8 года при HbA1c <7%.**
- **Вилдаглиптин** обеспечивает быстрое и полное ингибирование ДПП-4 и повышает секрецию инкретинов.
- **Вилдаглиптин при добавлении к метформину снижает уровень глюкагона и повышает уровень ГПП-1 и ГИП** по сравнению с комбинацией иНГЛТ2 + метформин
- **Вилдаглиптин и метформин синергично влияют на 10 факторов патогенеза СД2, вызывающих гипергликемию**.
- **VERIFY – единственное исследование, в котором доказано долгосрочное улучшение базальной и постпрандиальной функции β-клеток у пациентов в дебюте СД2 со средним HbA1c 6,7% на РКТ вилдаглиптин + метформин** по сравнению с монотерапией метформином и поэтапной интенсификацией терапии.

«Идеальная» комбинация препаратов на старте СД2 должна достигать целей гликемии и удерживать стабильный длительный гликемический контроль

В реальной практике РФ:
Снижается доля пациентов с уровнем HbA1c <6,5% и <7%.

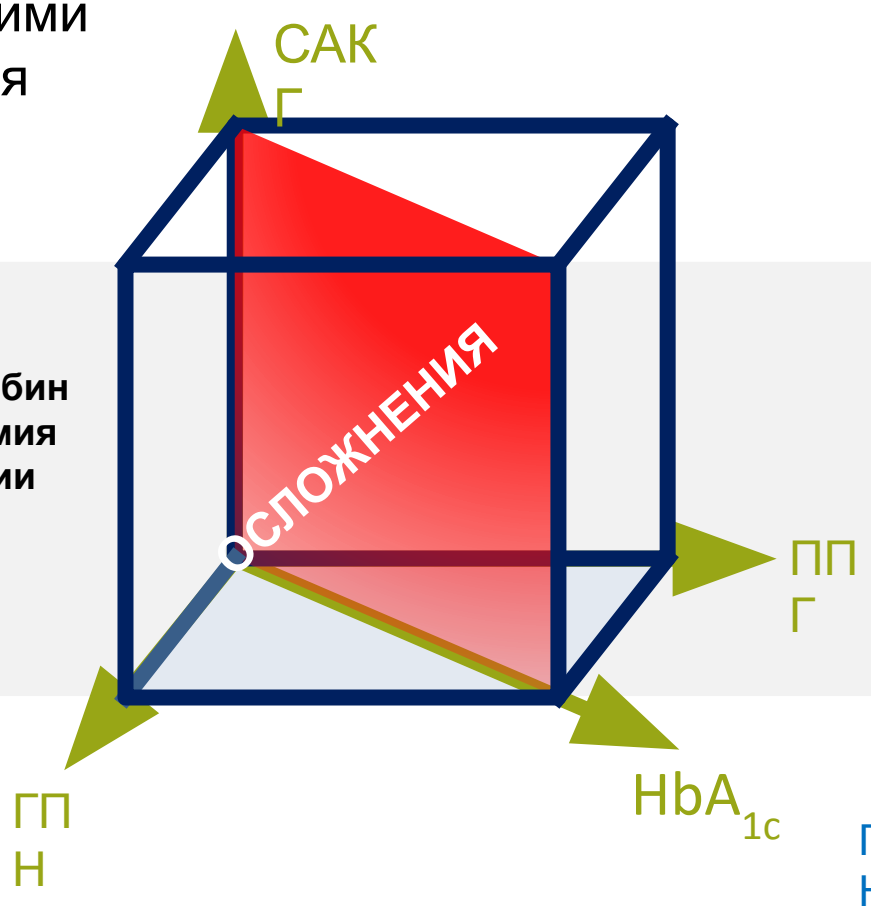
Источник данных: Федеральный регистр сахарного диабета, реализуемый ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ при технической поддержке ЗАО «Астон Консалтинг»

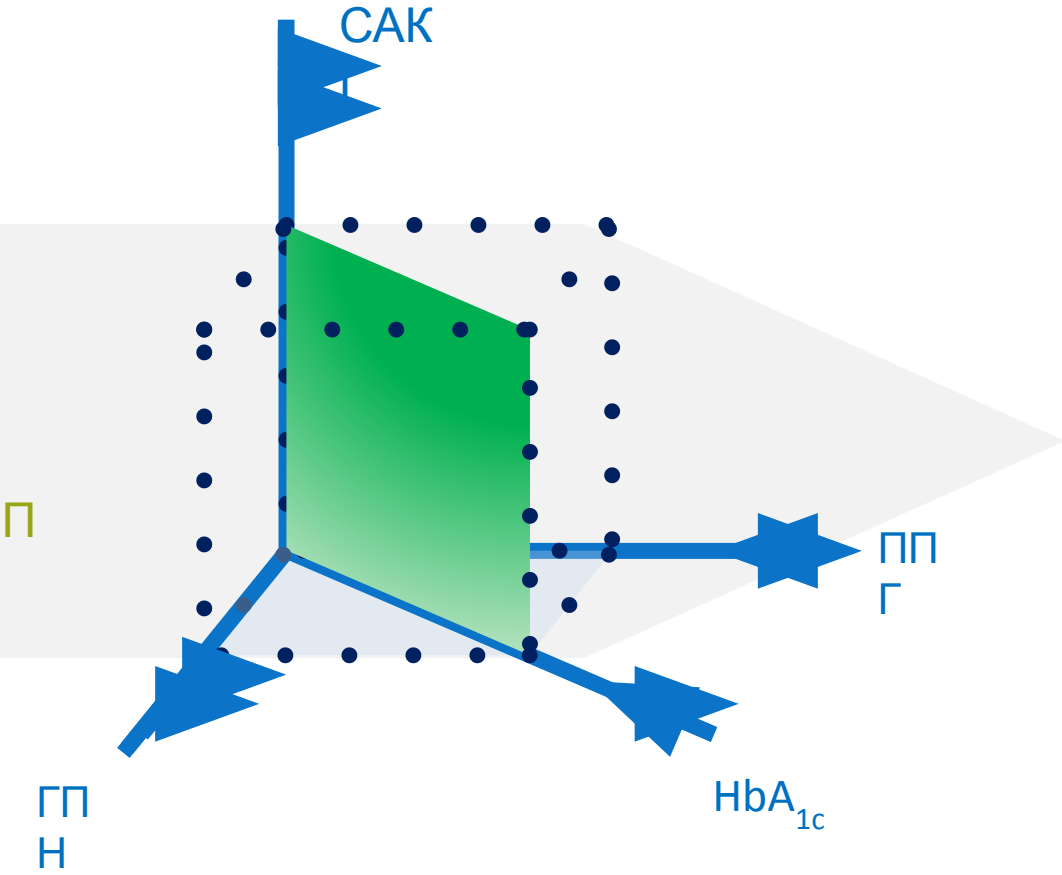
Гипергликемия повышает риск возникновения осложнений СД2

Модель патофизиологического вклада чрезмерной гипергликемии в риск осложнений сахарного диабета

4 точки управления уровнем глюкозы как клиническими проявлениями контроля гипергликемии:

- **HbA_{1c} — гликированный гемоглобин**
- **ППГ — постпрандиальная гликемия**
- **САКГ — вариабельность гликемии**
- **ГПН — глюкоза плазмы натощак**

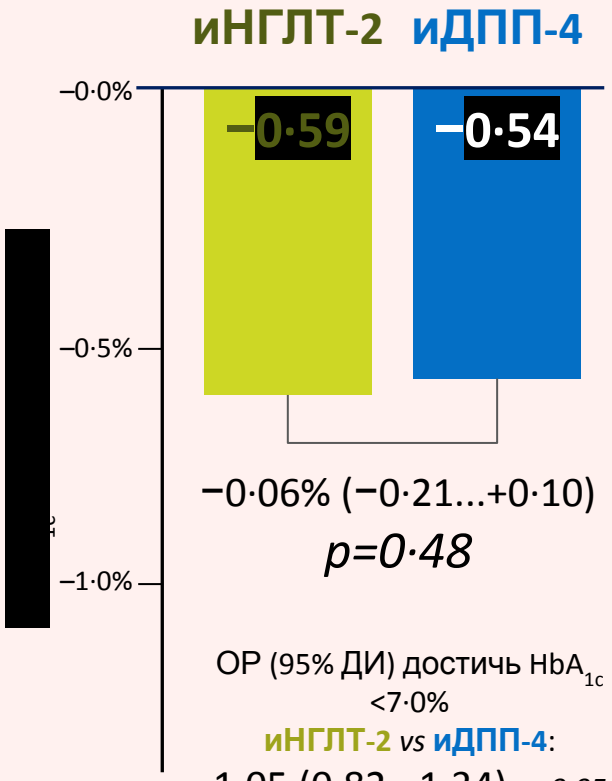




Adapted from Monnier,L, Colette,C: Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 31 Suppl 2:S150-S154, 2008

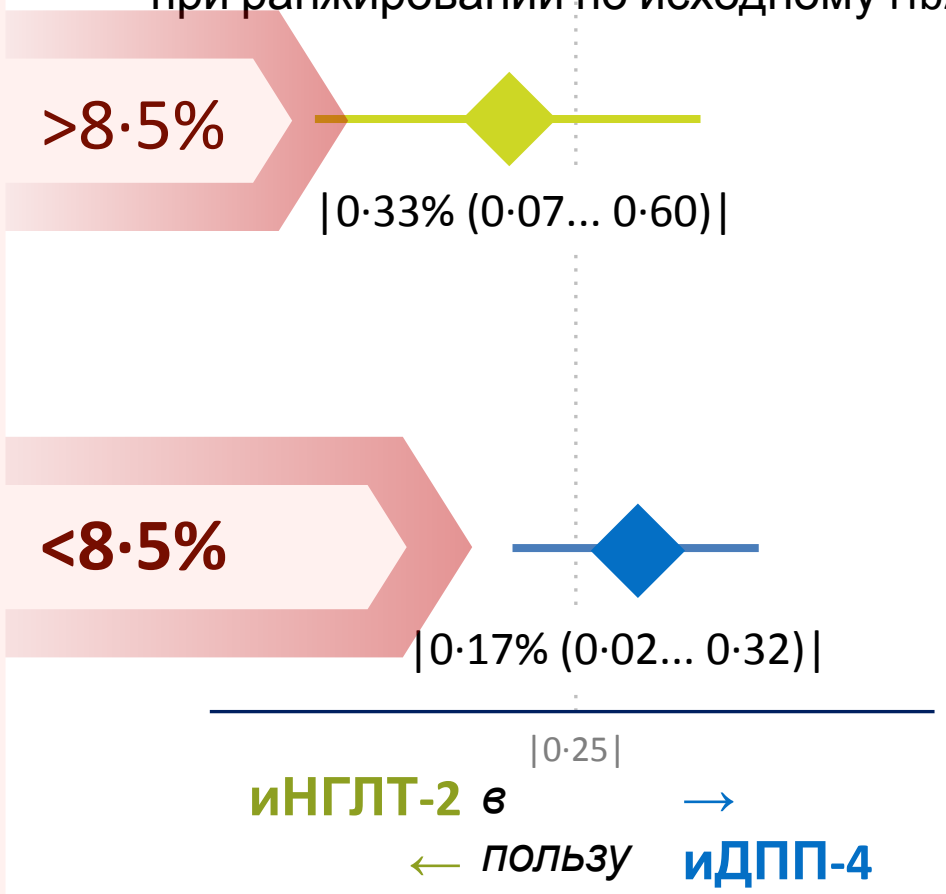
иДПП-4 более эффективны, чем иНГЛТ-2 при исходном HbA_{1c} <8·5%

Среднее ΔHbA_{1c} от исходного по полному диапазону HbA_{1c}



Эффект сопоставим

Межгрупповая разница ΔHbA_{1c} от исходного при ранжировании по исходному HbA_{1c}



Мета-анализ
7 исследований

Популяция анализа
≈2 700 пациентов
на терапии иДПП-4/иНГЛТ-2

Длительность
>52 недель

Эффективность обоих классов препаратов сопоставима. Однако...

при исходном HbA_{1c} <8·5% иДПП-4 более эффективная опция

иДПП-4: *ситаглиптин 100 мг, саксаглиптин 5 мг, линаглиптин 5 мг* иНГЛТ-2: *эртуглифлозин 5 мг, эмпаглифлозин 10 мг, канаглифлозин 100 мг, дапаглифлозин 5 мг*

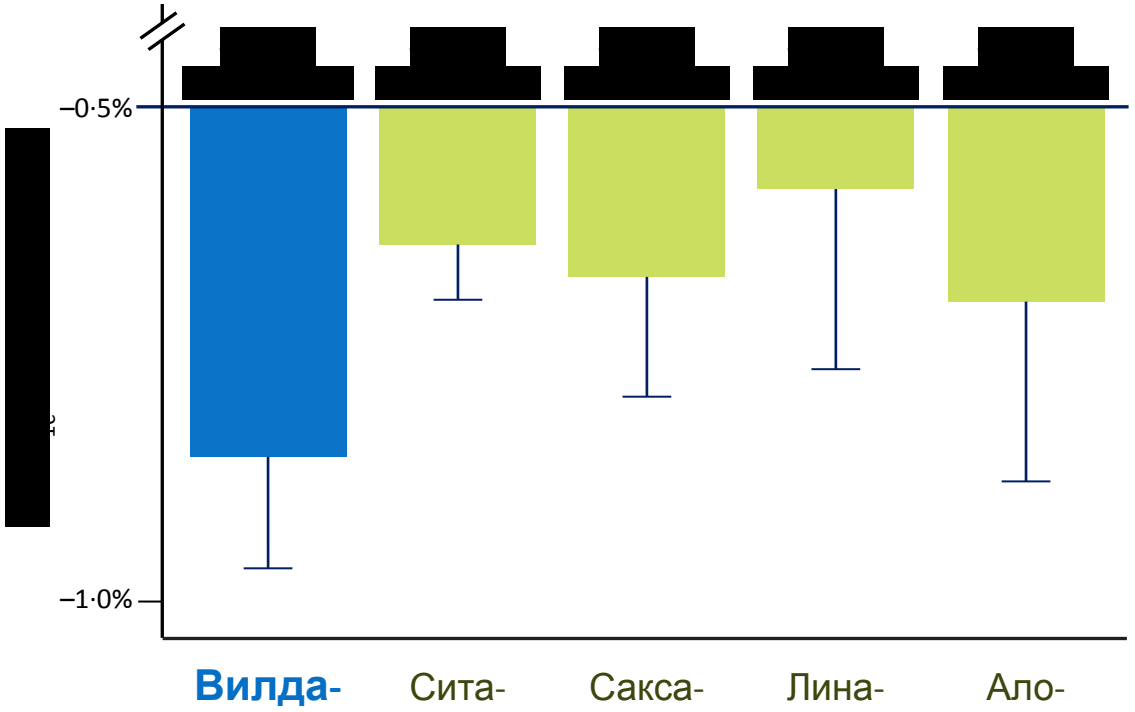
Mishriky et al. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolism, 44(2), 112–120. 2018

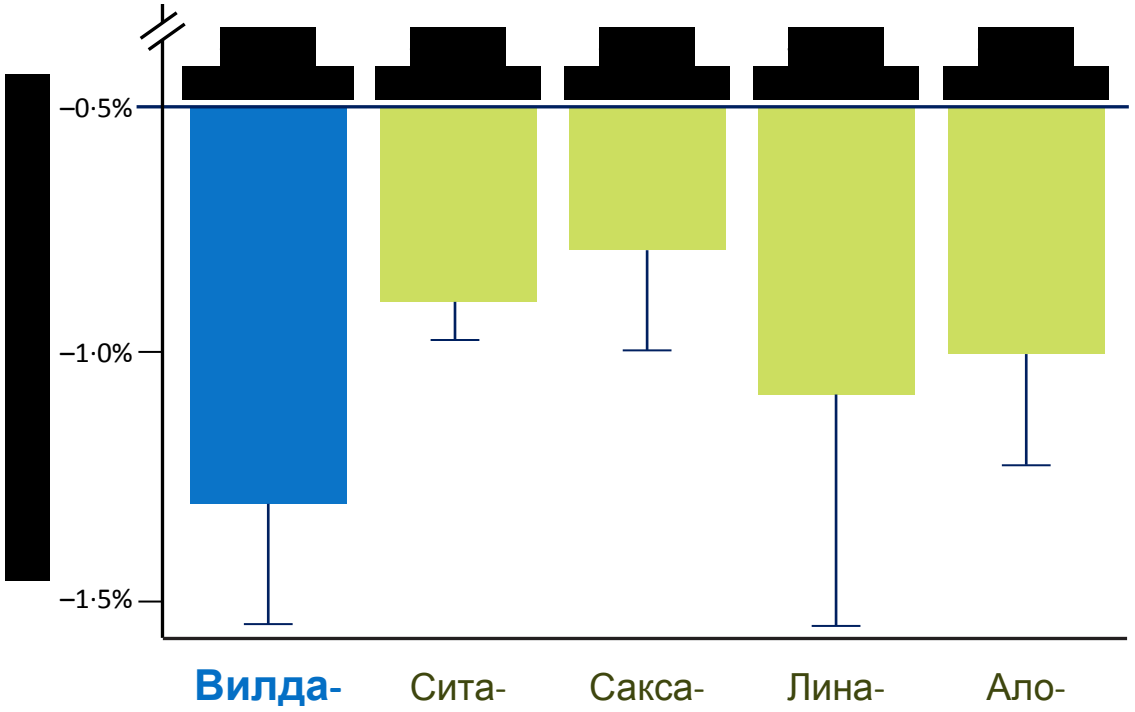
Вилдаглиптин — более выраженное снижение HbA_{1c} и ГПН в классе иДПП-4

Мета-анализ
79 исследований

Длительность
12...52 недели

Популяция анализа
>40 000 пациентов





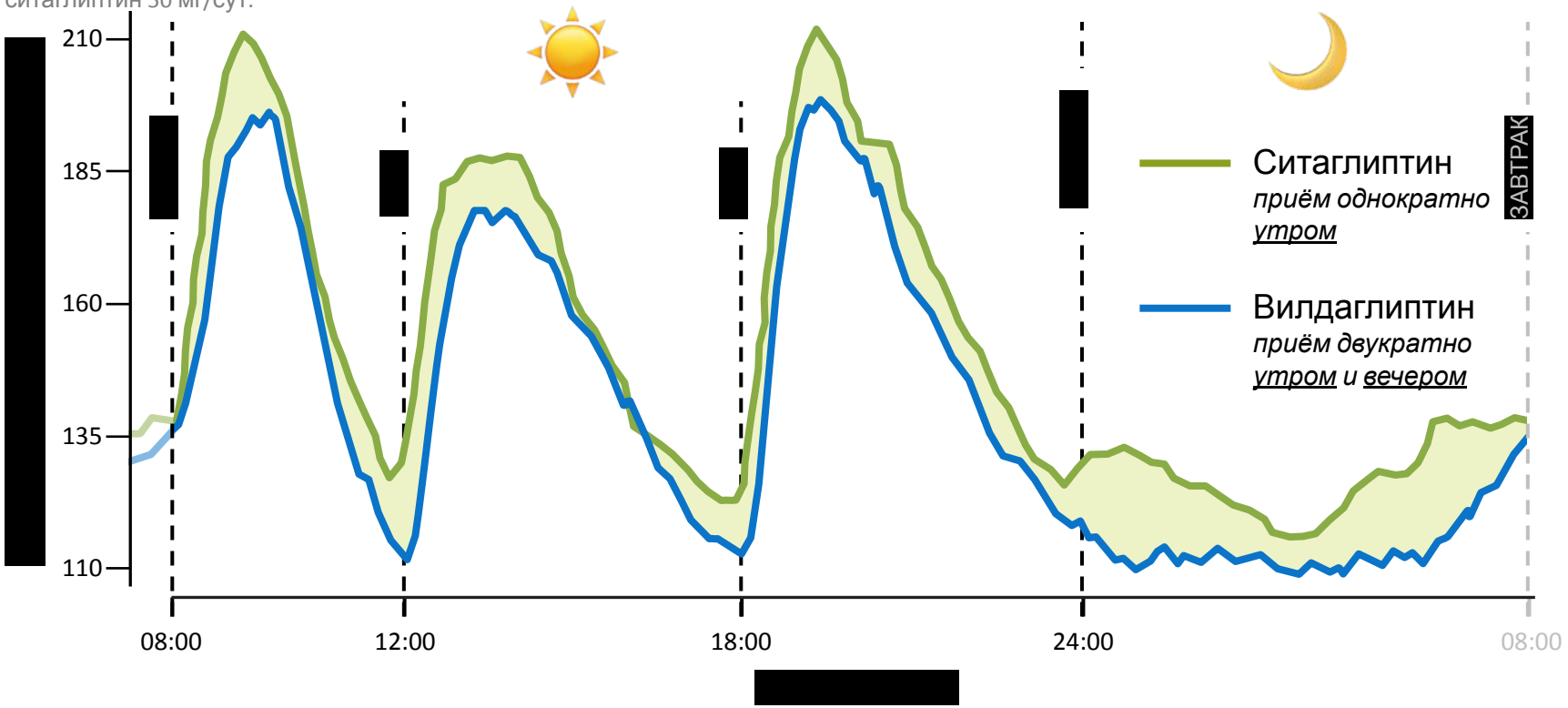
В мета-анализе сравнения эффективности инкретин-направленной терапии показано, что по совокупности результатов большого количества исследований среди иДПП-4 наибольший эффект в отношении параметров углеводного обмена демонстрирует

Aroda VR et. Al., Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review / Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 1012, p. 1247-1258
Erratum to the article. Clinical Therapeutics/Volume36,Number2,2014

Вилдаглиптин — ниже вариабельность гликемии в течение суток

- Перекрёстное исследование концентрации глюкозы плазмы на фоне терапии вилдаглиптином и ситаглиптином

Пациенты с ранним СД2 [redacted] 20 пациентов, 55·2 года, HbA_{1c} 7·9%, ИМТ 25·1 кг/м^2, длительность СД2 4·5 года. Суточные дозы, использованные в исследовании: вилдаглиптин 100 мг/сут, ситаглиптин 50 мг/сут.



Глюкоза (мг/дл)	Вилдаглиптин	Ситаглиптин
за 24 ч	142·1 ± 35·5	153·2 ± 37·0
--------- днём	154·1 ± 25·6	164·4 ± 35·3
------- ночью	117·4 ± 22·1	130·9 ± 26·3
САКГ	110·5 ± 33·5	129·4 ± 45·1
MAX (ужин)	206·1 ± 40·2	223·2 ± 43·5
AUC *вариаб.* (завтрак)	484·3 ± 541·1 мг/дл×мин	897·9±1097·0 мг/дл×мин

$p < 0·05$ в пользу Вилдаглиптина

«...различный механизм связывания с ДПП-4 и кратность приёма способствуют большему снижению глюкозы после приёма пищи у пациентов на фоне терапии

Sakamoto et al, Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study) Cardiovascular Diabetology 2012, 11:92

Illustration adapted: night-day values are swapped due to logic purposes, standard deviations are deleted for design purposes and for as long as they show the same relations as means

Комбинация вилдаглиптин+ метформин *vs* другие двойные комбинации в реальной практике

Комбинированная конечная точка

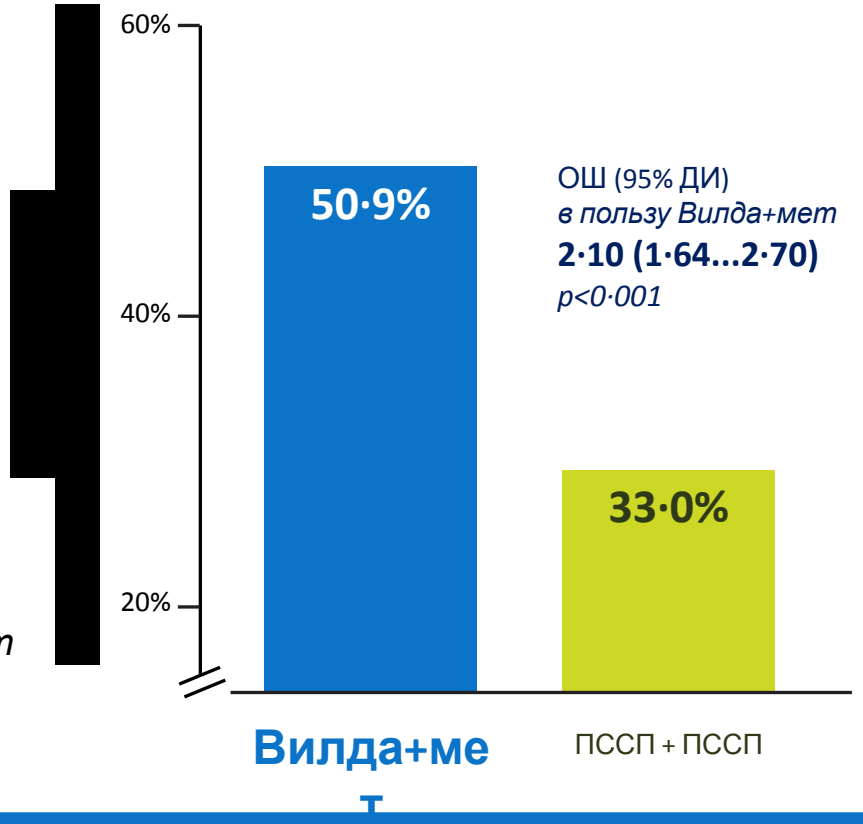
- **HbA_{1c} <7%**
- + без гипогликемий
- + без набора массы тела >3%
- + без выбывание по поводу НЯ ЖКТ

Наблюдение
1 год

Псевдорандомизация по сходным базовым характеристикам
530 пациентов/группу

Шанс достичь цели (<7%) без явлений непереносимости был в 2 раза выше у пациентов, принимавших Вилда+мет.

Этот эффект был однороден и не зависел от возраста, пола, статуса курения, географии, длительности или семейного анамнеза СД2



ОШ (95% ДИ)
в пользу Вилда+мет
2·10 (1·64...2·70)
p<0·001

The China Prospective Diabetes Study

Популяция пациентов с СД2
>1 000 пациентов

Средний возраст
≈54·5 года

Длительность СД2
≈5·1 лет

HbA1c
≈8·2%

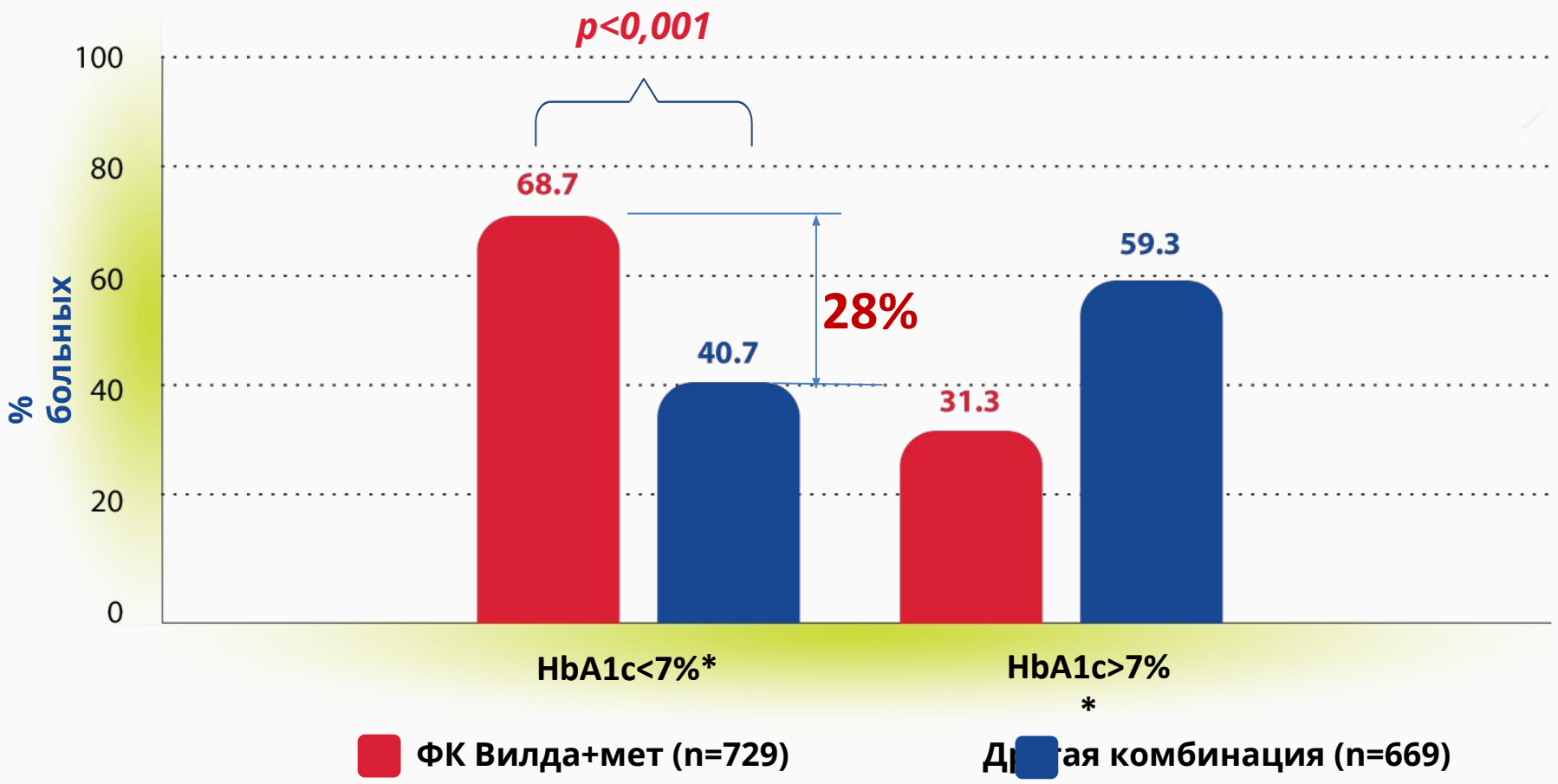
ИМТ
≈25·9 кг/м²

В условиях реальной клинической практики комбинация вилдаглиптина и метформина демонстрировала большую эффективность при меньшем количестве нежелательных явлений (в т.ч. без гипогликемий, без набора массы тела, без гастроинтестинальных явлений) по сравнению с любой другой двойной комбинированной терапией.

НЯ *нежелательные явления* ЖКТ *желудочно-кишечный тракт* ОШ *отношение шансов*

Li Zang et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of Vildagliptin Add-On to Metformin Versus Other Oral Dual Antidiabetes Agents in Patients with Type 2 Diabetes: The China Prospective Diabetes Study. 2019 Diabetes Ther (2019) 10:1391–1405

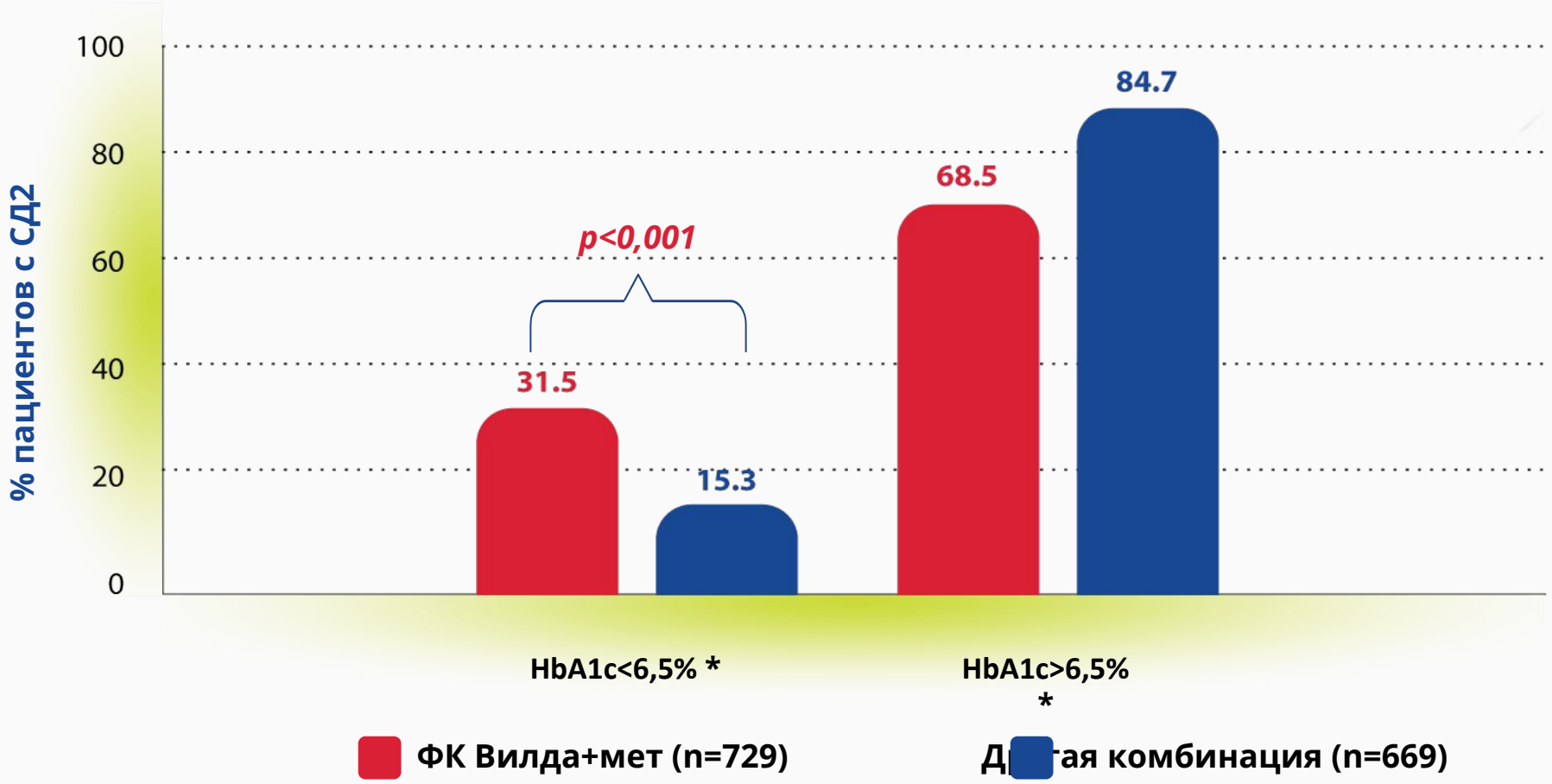
Исследование РКП МАСТЕР: раннее назначение ФК вилдаглиптин + метформин позволяет достичь HbA1c <7% без доказанной гипогликемии у 68,7% пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2 через 6 месяцев наблюдения



** Без доказанной гипогликемии, ФК – фиксированная комбинация*

Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. // Сахарный диабет.- 2020.- Том 23.- № 6. doi: https://doi.org/10.14341/DM12508

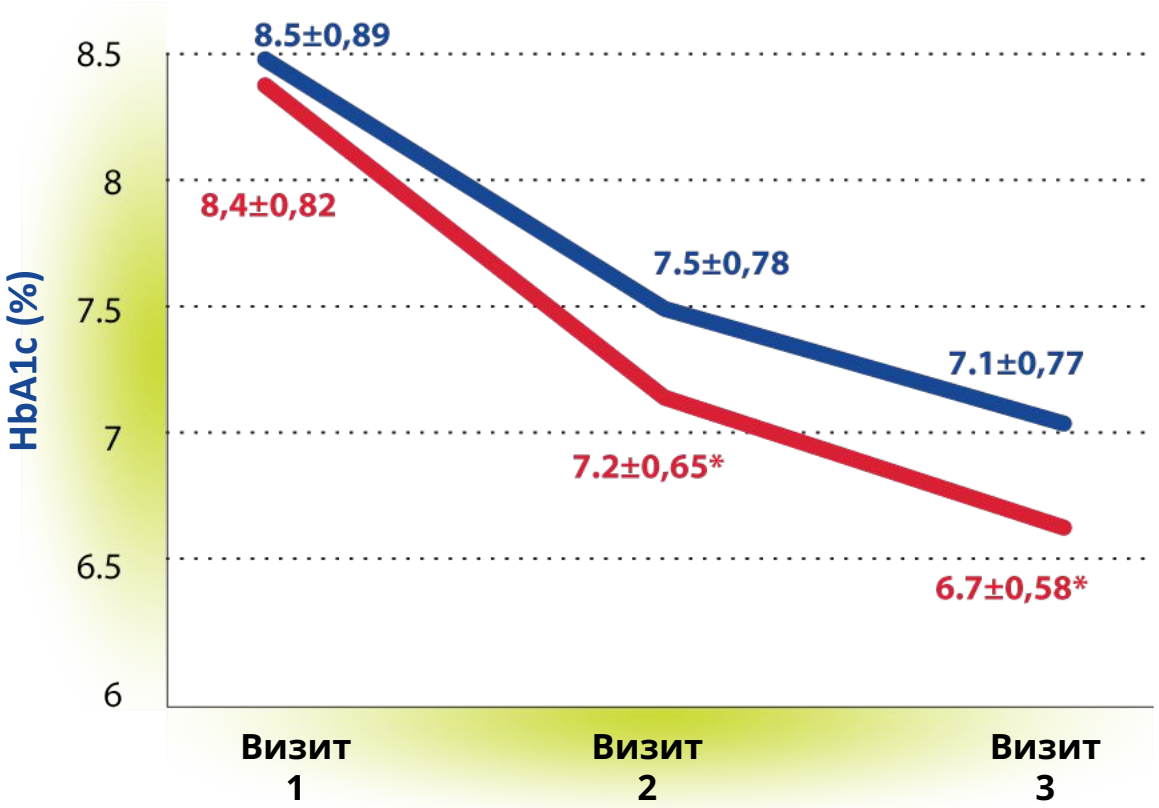
Исследование РКП МАСТЕР: доля пациентов с СД2, достигших уровня HbA1c <6,5% без доказанной гипогликемии, в 2 раза больше в группе ФК вилдаглиптин + метформин



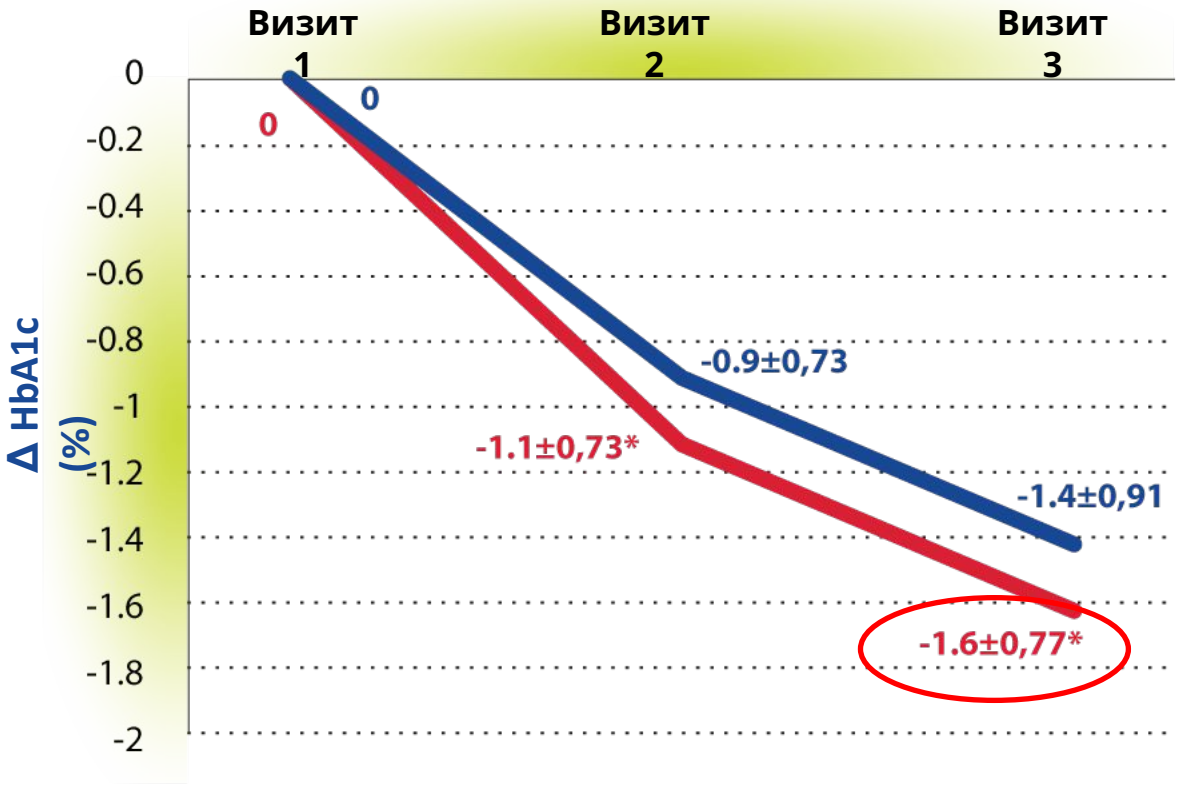
** Без доказанной гипогликемии, ФК – фиксированная*

Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. // Сахарный диабет.- 2020.- Том 23.- № 6. doi: https://doi.org/10.14341/DM12508

Стартовая комбинированная терапия ФК вилдаглиптин + метформин способствует *большему снижению уровня HbA1c* по сравнению с другими комбинациями



*p<0,001



ФК Вилда+мет (n=729)

Другая комбинация (n=669)

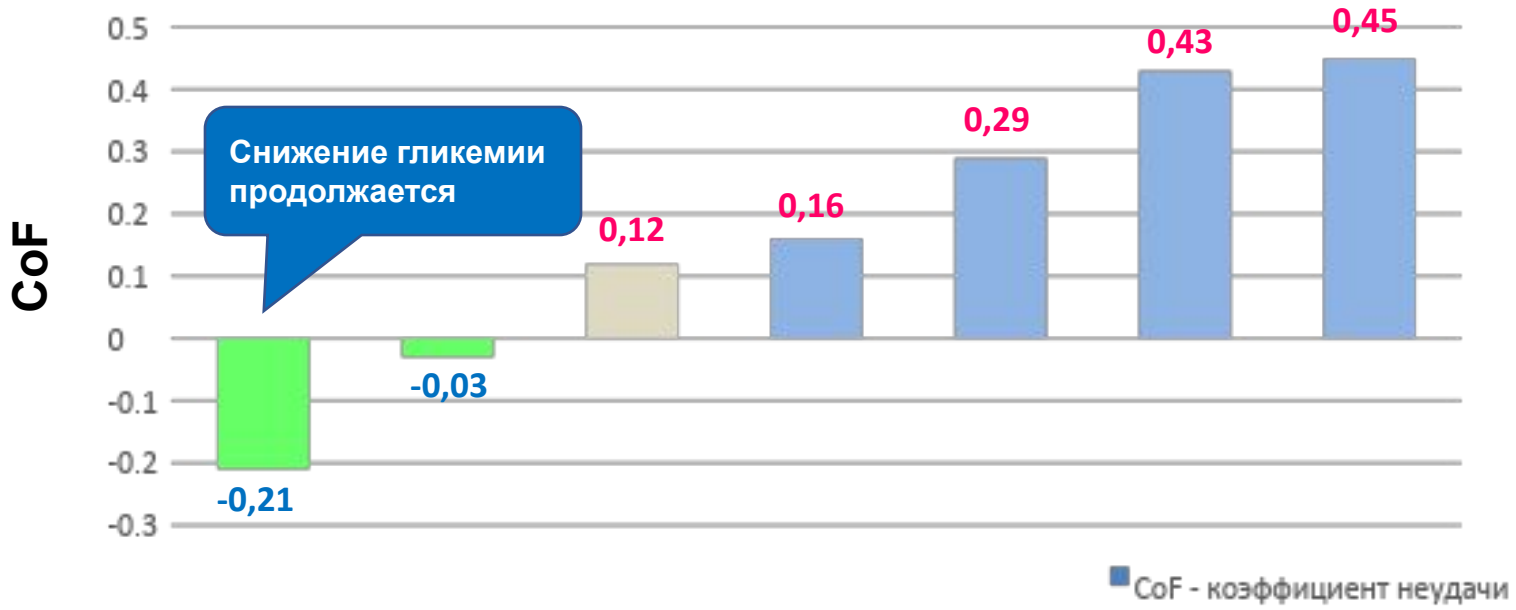
ФК – фиксированная комбинация

Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. Сахарный диабет. 2020;23(6):514-522. doi: https://doi.org/10.14341/DM12508

иДПП-4 поддерживают длительный контроль гликемии без ускользания эффекта

Мета-анализ 60 исследований, включая VERIFY, 29 271 пациентов

Оценивалась способность разных видов терапии удерживать достигнутые показатели гликемии в долгосрочном периоде за годы после достижения максимального сахароснижающего эффекта



CoF - **(coefficient of failure, коэффициент неудачи) = изменение HbA1c%/ годы наблюдения**

- показывает скорость изменения HbA1c и ускользание эффекта терапии
- суррогатный маркер функции бета-клеток и прогрессирования СД2
- показатель стабильности и длительности гликемического контроля

ПСМ – препараты сульфонилмочевины; аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа,; иДПП-4 – ингибиторы депептидилпептидазы -4

Danpei Li et al. Durability of glycaemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis for its association with body weight changes, Diabetes Obes Metab. 2021;23:208-2017

Большинство современных исследований гликемического контроля на иДПП-4 и иНГЛТ2 имеют продолжительность до 2 лет

Данные трёх систематических обзоров

Препараты	Количество исследований	Продолжительность, недели
иДПП-4 + метформин[1]	11	12-104
иНГЛТ2 + метформин[1]	14	12-104
Дапаглифлозин + ССП[2]	13	48-104
Дапаглифлозин + метформин[2]	1	208
иДПП-4 + ССП[3]	9	76-108
Вилдаглиптин + метформин	**VERIFY**	**260**

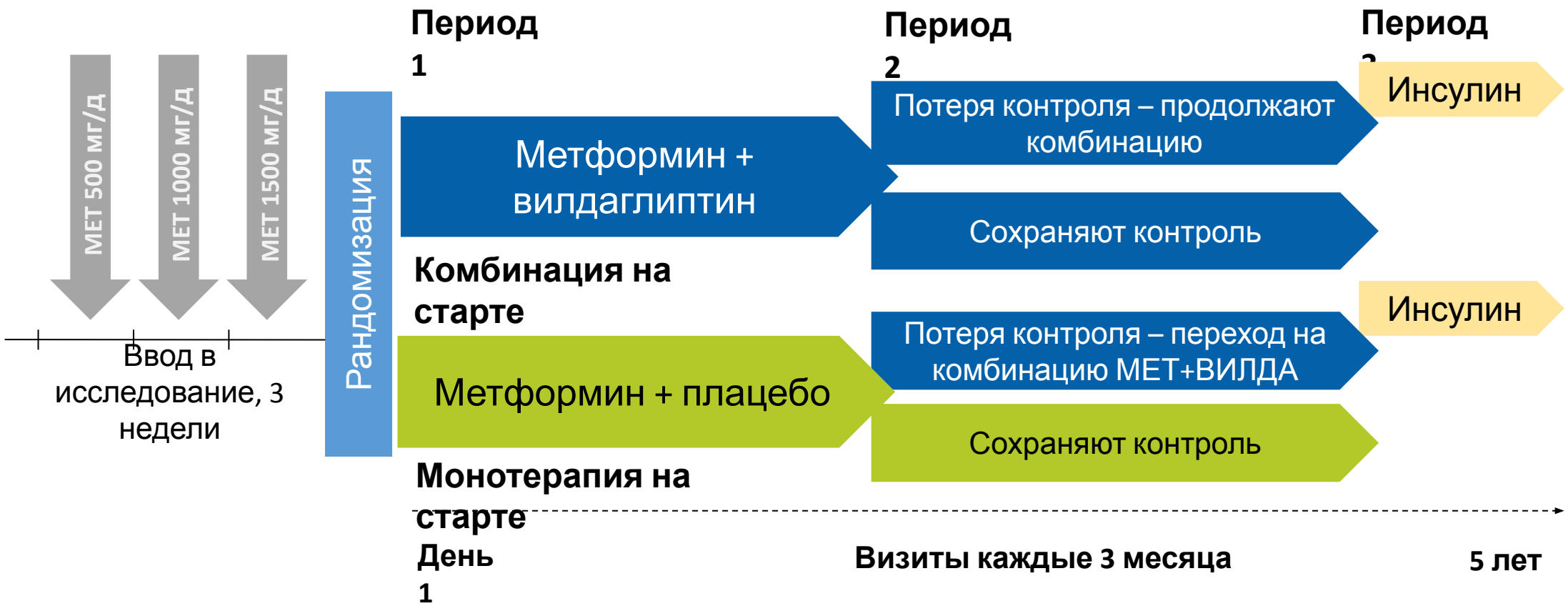
5 лет

VERIFY – единственное современное исследование стратегий достижения долгосрочного гликемического контроля продолжительностью 5 лет.

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа, иДПП-4 – ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, ССП – сахароснижающие препараты.

1. Singh A.K, Singh R, Chakraborty. Review. Diabetes Monotherapies versus Metformin-Based Combination Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. International Journal of General Medicine 2021:14 3833-3848
2. Jabbour S. (2017) Durability of response to dapagliflozin: a review of long-term efficacy and safety, Current Medical Research and Opinion, 33:9, 1865-1696
3. Esposito K, Chiodini P, Maiorino M.I, et al. Glycaemic durability with DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: s systematic review and meta-analysis of long-term randomized controlled trials. BMJ Open 2014;4:e005442.

VERIFY: сравнение двух стратегий – ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и поэтапной интенсификации



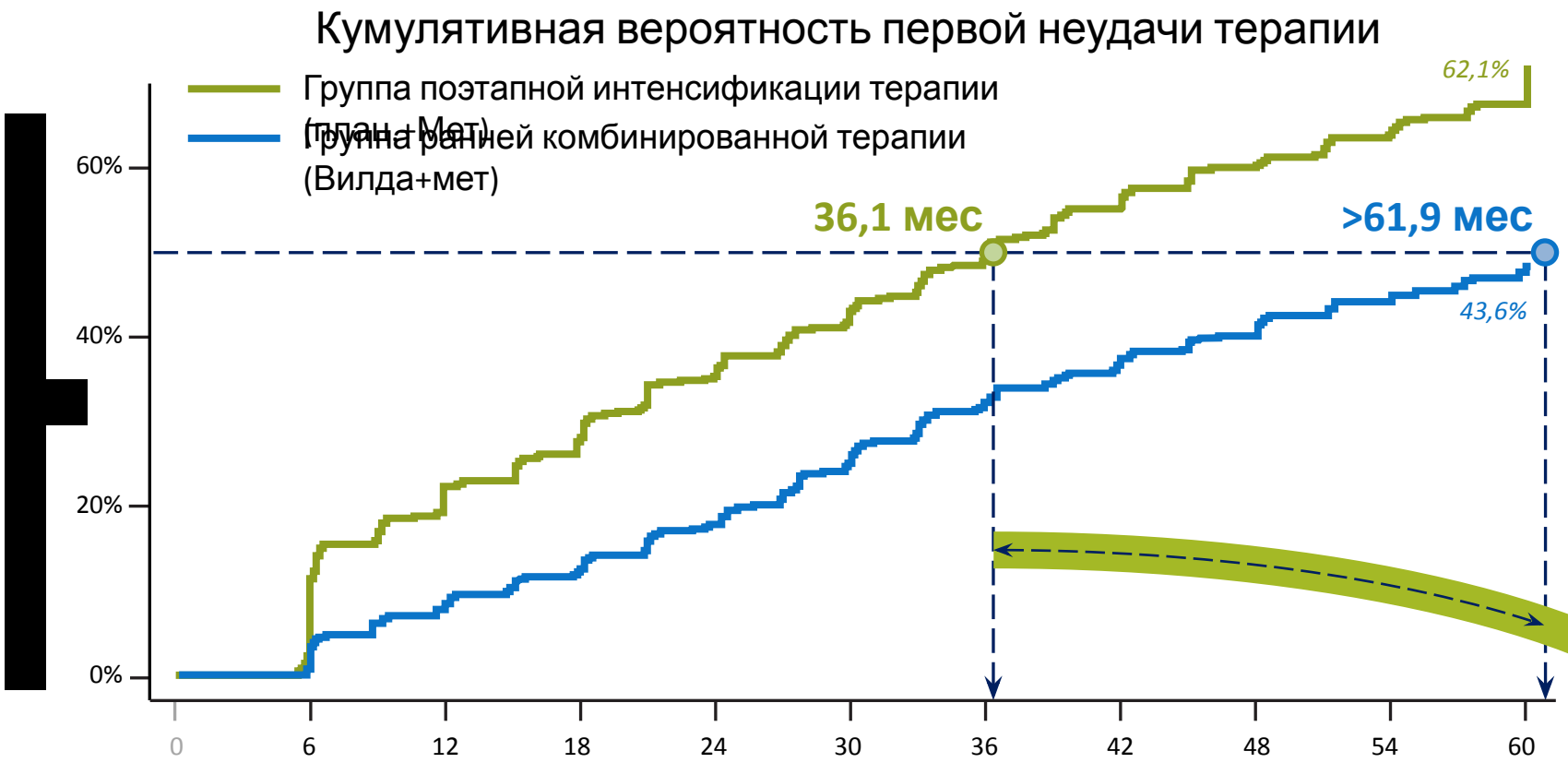
(Потеря контроля определялась как уровень **HbA1c ≥7,0%** дважды – с разницей в 3 месяца)

МЕТ – метформин, ВИЛДА - вилдаглиптин

Del Prato S et al. Diabet Med. 2014;31:1178-84; Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240-47.

Первичная конечная точка

РКТ вилдаглиптин + метформин продлевает период контроля на ~ 2 года



Число пациентов в риске события											
Группа ПИТ	989	937	733	661	576	503	434	377	337	299	108
Группа РКТ	983	960	862	815	752	671	597	551	509	478	187

Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по

ПИТ *поэтапная интенсификация терапии;* РКТ *ранняя комбинированная терапия*

Медианное время до 1-й потери гликемического контроля:

- **В группе ПИТ** (стартовой монотерапии метформином) **≈3 года**
- **В группе РКТ** (Вилда+мет) **>5 лет**, *т.к. <50% пациентов потеряли контроль*

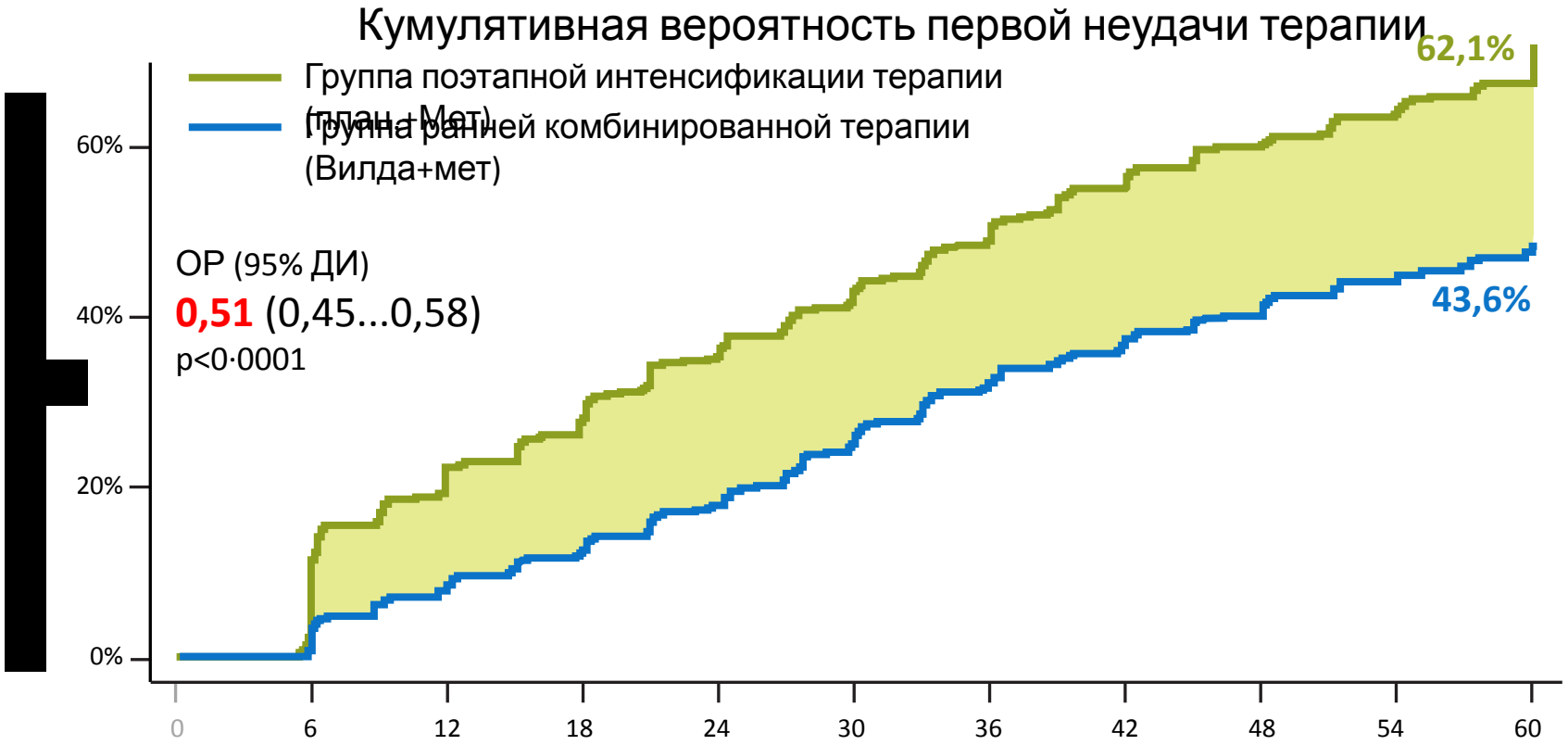
на 2+ года дольше

удержание контроля на фоне **ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин**

Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.

Первичная конечная точка

РКТ вилдаглиптин + метформин в 2 раза повышает вероятность удержания контроля HbA1c <7%



Число пациентов в риске события											
Группа ПИТ	989	937	733	661	576	503	434	377	337	299	108
Группа РКТ	983	960	862	815	752	671	597	551	509	478	187

Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по 500 мг)

ОР *отношение рисков*; ДИ *доверительный интервал*; p *уровень значимости*
ПИТ *поэтапная интенсификация терапии*; РКТ *ранняя комбинированная тера*

В **группе ранней комбинированной терапии Вилда+мет** по сравнению с **группой поэтапной интенсификации терапии** метформином было достоверное **снижение на 49% относительного риска** наступления неудачи терапии

в 2× раза выше вероятность успеха на фоне **ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин**

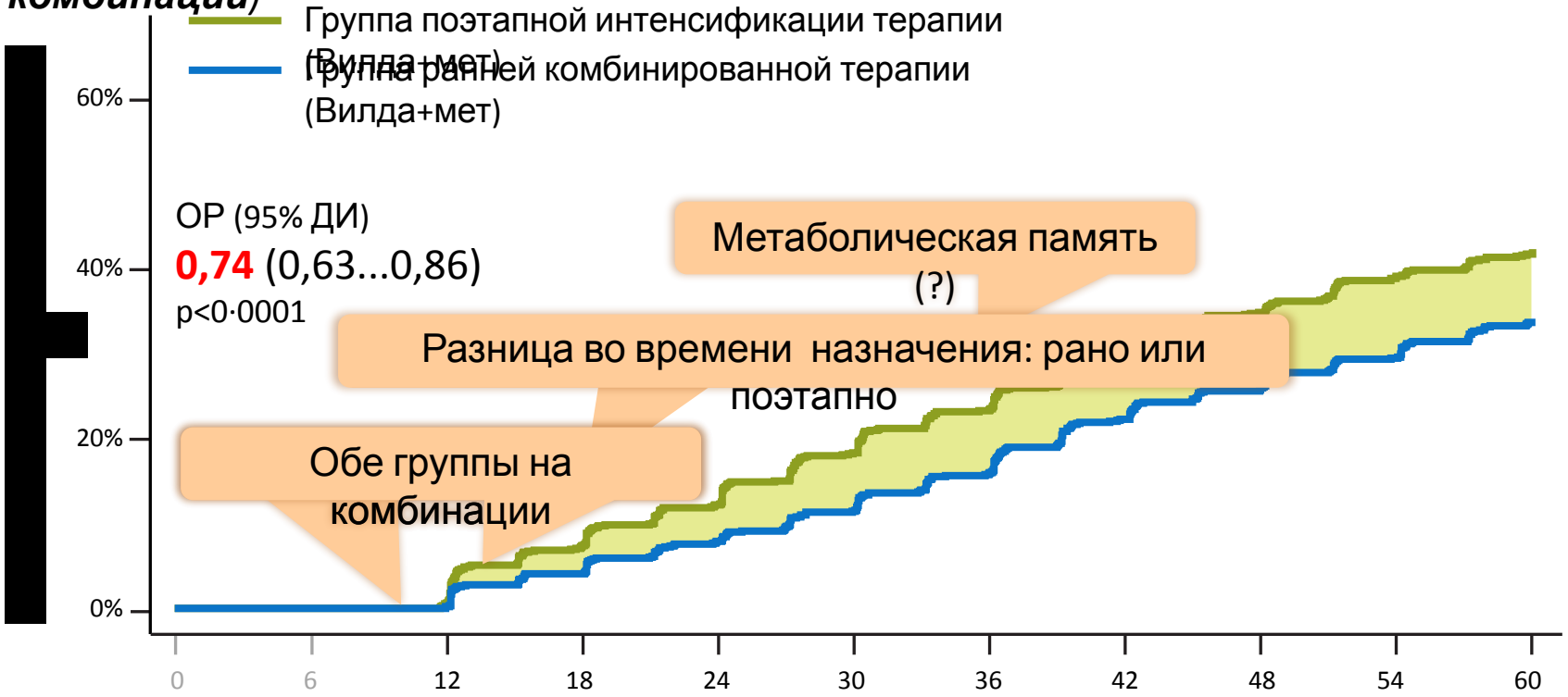
Вероятность успеха вычислена по обратной пропорции отношения рисков:
ОР=0·51 [95% ДИ: 0·45...0·58] в пользу меньшего риска неудачи на ранней комбинированной терапии = ОР=1·96 [95% ДИ: 1·72...2·22] в пользу большей вероятности успеха на ранней комбинированной терапии

Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.

Вторичная конечная точка

РКТ вилдаглиптин + метформин снижает риск повторной неудачи на 26%

Кумулятивная вероятность второй неудачи терапии ***(пациенты на комбинации)***



Число пациентов в риске события											
Группа ПИТ	989	968	897	821	761	698	643	575	531	490	179
Группа РКТ	983	966	918	870	830	768	715	644	602	565	221

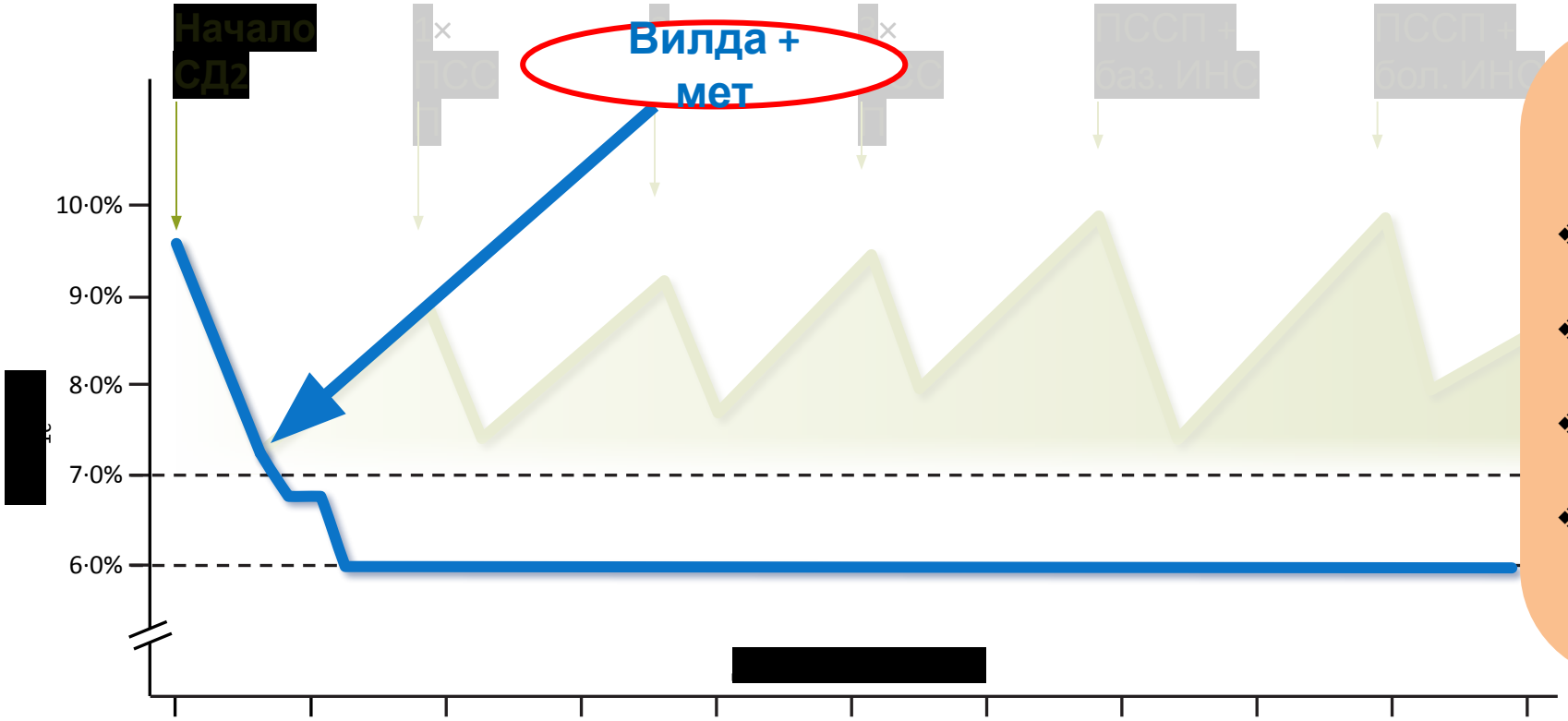
Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по 500 мг)

ОР *отношение рисков*; ДИ *доверительный интервал*; p *уровень значимости*
ПИТ *поэтапная интенсификация терапии*; РКТ *ранняя комбинированная терапия*

Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.

В **группе ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин** по сравнению с **группой поэтапной интенсификации** на **26%** был ниже относительный риск наступления **повторной неудачи терапии**

РКТ вилдаглиптин + метформин - стабильный длительный гликемический контроль



Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин:

- Улучшает функцию β-клеток **на ~20%**
- Повышает вероятность успеха терапии **в 2 раза**
- Удлиняет период контроля **на 2+ года**
- Снижает риск интенсификации инсулином* **на 26%**

«Целесообразно рассматривать «подход, основанный на патофизиологии» ... как можно раньше отдавать предпочтение терапии, направленной на предотвращение и замедление нарушения функции бета-клеток»

СД2 *сахарный диабет 2-го типа;* * Интенсификация инсулином проводилась по условиям протокола исследования VERIFY

Адаптировано по материалам Del Prato S et al Int J Clin Pract. 2005 ;59(11):1345-55. Khunti K, et al. DiabCare 2013;36:3411–17, а также по Bailey CJ Clin Pharmacol Ther 2015,98: 170-18.
Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. Bianchi, C., Daniele, G., Dardano, A., Miccoli, R., & Del Prato, S. (2017). Drugs, 77(3), 247–264.
Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.
Paldanius PM, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD 2020, 21-25 September

Выводы

- Эффективность классов иДПП-4 и иНГЛТ2 во всём диапазоне HbA1c сходна, при этом **иДПП-4 лучше снижают гликемию, чем иНГЛТ2, при исходном HbA1c до 8,5%.**
- **Вилдаглиптин имеет преимущества по снижению HbA1c, ГПН и САКГ в классе иДПП-4.**
- В условиях реальной клинической практики **комбинация вилдаглиптина и метформина демонстрирует большую эффективность при меньшем количестве нежелательных явлений** (в т.ч. без гипогликемий, без набора массы тела, без гастроинтестинальных явлений) **по сравнению с любой другой двойной комбинированной терапией**.
- **Вилдаглиптин и метформин - единственная комбинация препаратов, на которой доказан долговременный устойчивый контроль гликемии** при ранней комбинированной терапии **у пациентов с впервые диагностированным СД2 в исследовании VERIFY.**

«Идеальная» комбинация препаратов на старте СД2 должна иметь благоприятный профиль безопасности и хорошо переноситься пациентами

VERIFY: долгосрочные данные по профилю безопасности комбинации вилдаглиптин + метформин

Нежелательное явление	*Группа РКТ* N = 998, n (%)	*Группа ПИТ* N = 1001, n (%)
Пациенты с не менее одним НЯ	833 (83·5)	833 (83·2)
СНЯ	166 (16·6)	183 (18·3)
НЯ, связанные с исследуемой терапией	159 (15·9)	143 (14·3)
Тяжелые НЯ	105 (10·5)	106 (10·6)
НЯ – **причина прекращения терапии**	41 (4·1)	53 (5·3)
Смертельный исход	13 (1·3)	9 (0·9)
Нежелательное явление особого интереса		
Артралгия	100 (10·0)	94 (9·4)
Новообразования (добро-, зло- и неуточнённые)	62 (6·2)	54 (5·4)
Рак поджелудочной железы	3 (0·3)	2 (0·2)
----- предстательной железы	6 (0·6)	0 (0·0)
----- молочной железы	3 (0·3)	1 (0·1)
Киста яичника	1 (0·1)	4 (0·4)
Панкреатит и др. связанные НЯ	10 (1·0)	9 (0·9)
Инфекция мочевыводящих путей	73 (7·3)	71 (7·1)

Общий профиль безопасности и переносимости был сходным в изучаемых подходах лечения за все 5 лет исследования.

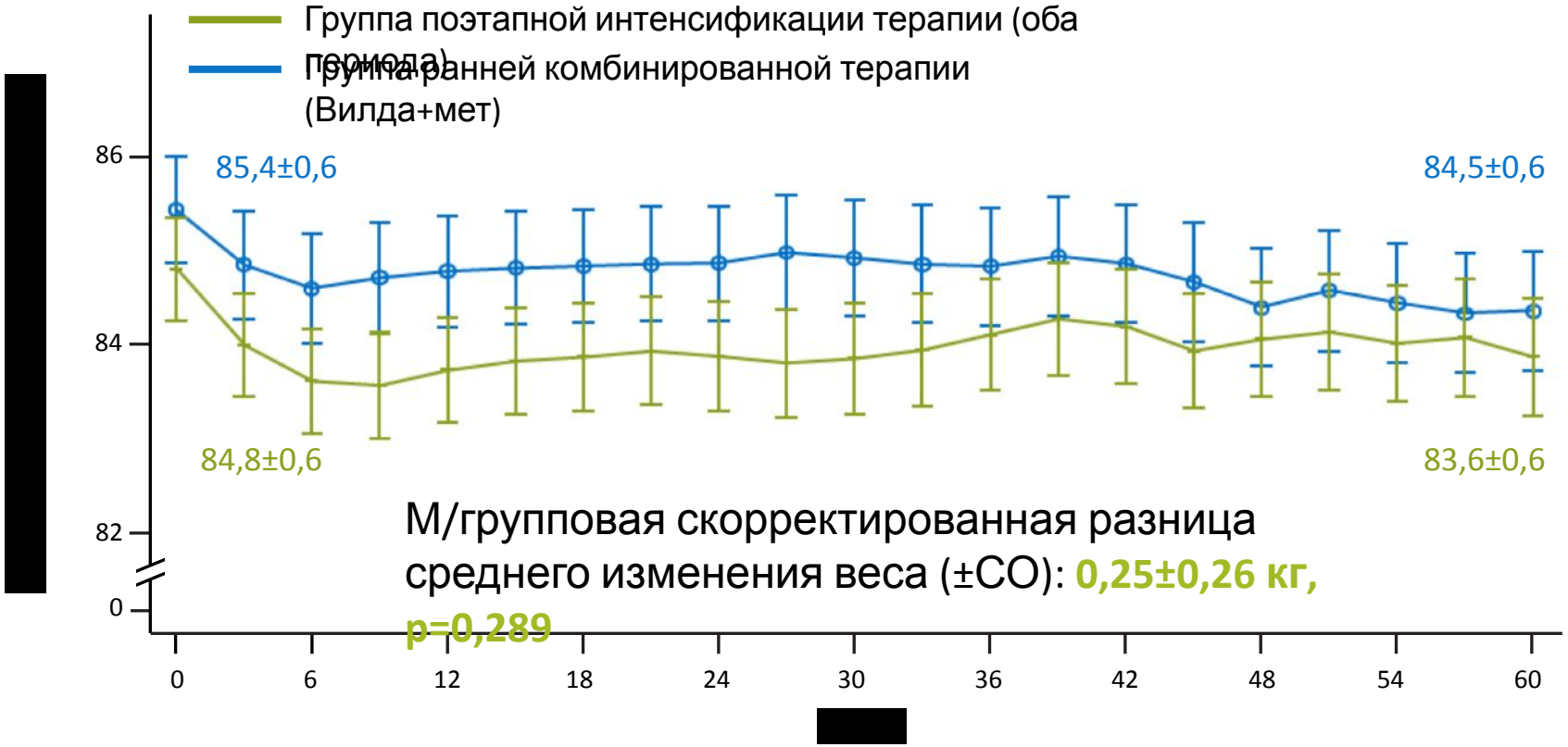
Не было отмечено новых или неожиданных нежелательных явлений или новых сигналов, связанных с безопасностью

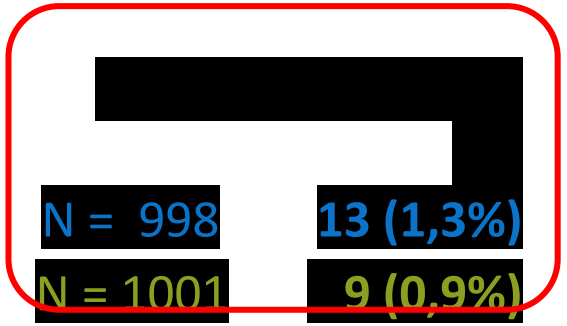
Все смертельные исходы не были связаны с терапией исследования

НЯ *нежелательное явление;* СНЯ *серьёзное нежелательное явление* ПИТ *поэтапная интенсификация терапии;* РКТ *ранняя комбинированная терапия*

Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.
Chan J et al. Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):245-251. doi: 10.1111/dom.14192.

VERIFY: без набора массы тела и гипогликемий *за все 5 лет исследования*





В группе ранней комбинированной терапии **исходный вес** пациентов был незначимо выше, чем в группе поэтапной интенсификации: медиана веса **85,0 (72,8...97,3) кг** и **84,0 (72,0...97,0) кг**, соответственно.

Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по 500 мг)

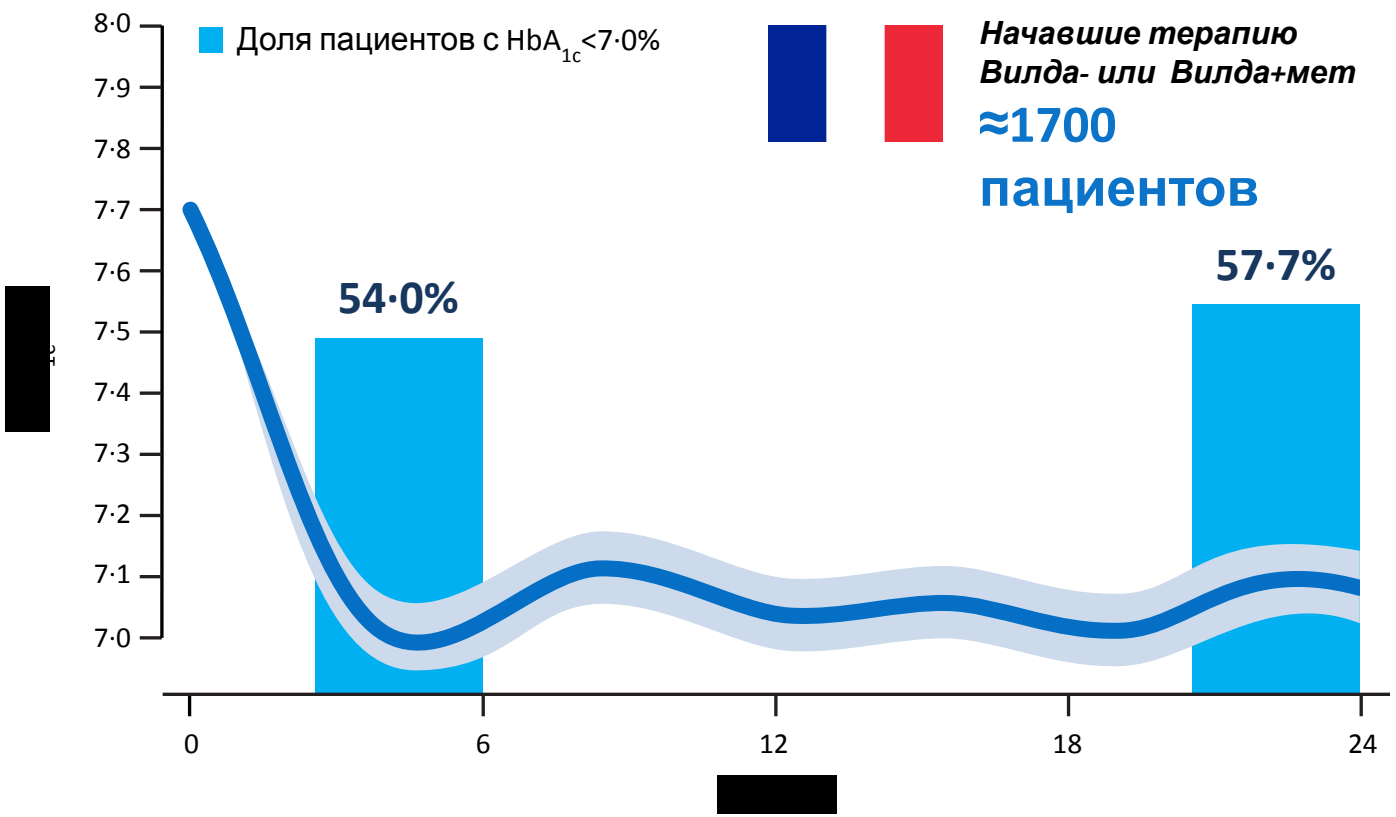
[redacted] на параллельность графиков в условиях отсутствия набора веса.

СО – стандартное отклонение

Juliana Chan et al, The characteristics and clinical responses of newly-diagnosed adults with young-onset diabetes in the VERIFY study. OP-0540 at the IDF 2019, 2–6 Dec 2019

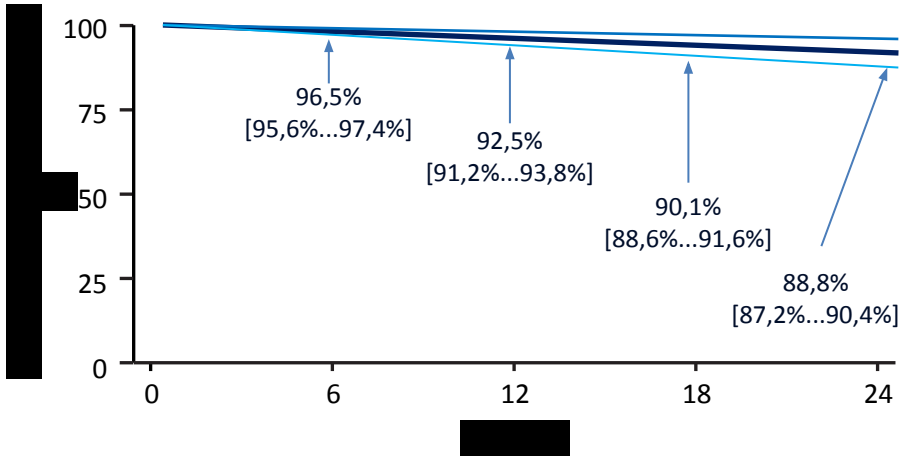
Исследование VILDA-study

Стабильная эффективность и высокая приверженность терапии вилдаглиптин/ вилдаглиптин + метформин в условиях реальной клинической практики



Начавшие терапию Вилда- или Вилда+мет

≈1700 пациентов



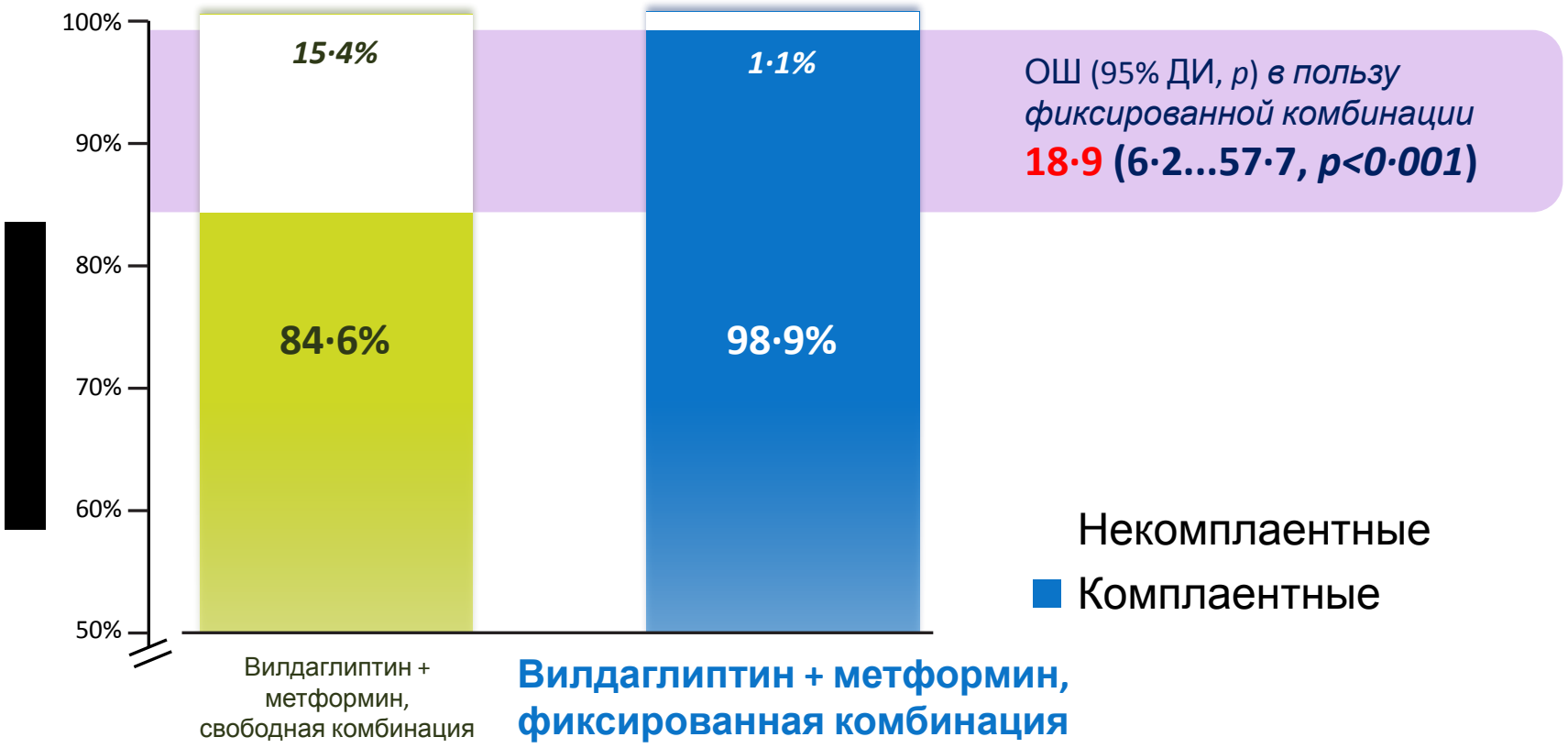
≈90% **пациентов продолжали прием вилдаглиптина через 2 года после начала терапии**

≈50% **пациентов достигли HbA1c <7,0% без гипогликемии и без увеличения веса**

«В условиях рутинной практики, эффективность терапии вилдаглиптин или вилдаглиптин + метформин согласовывалась с имеющимися данными рандомизированных клинических исследований и удерживалась на протяжении 2 лет исследования при низкой частоте прекращения

Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study. Dominique Simon et al. Diabetes Ther (2014

Фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин повышает приверженность



Популяция пациентов с СД2
≈660 пациентов

Возраст
61·9±9·1 лет

Длительности СД2
59·6 (±54·2) мес.

Средний HbA_{1c}
8·0±0·8%

Сопутствующие заболевания
у 15·7% пациентов

Сопутствующая терапия
у 9·1% пациентов

На терапии в виде фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина отмечается на ≈19% больший шанс быть приверженным терапии в сравнении со свободной комбинацией

Rombopoulos G. 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. International Journal of Endocrinology, 2015;2015:251485. doi: 10.1155/2015/251485.

иНГЛТ2 ассоциированы с многократным повышением риска генитальных инфекций по сравнению с иДПП-4

Ретроспективное когортное исследование на двух базах сообщений о НЯ за 5 лет (2013-2017), США

иНГЛТ2 vs иДПП-4	Число пациентов	ОР (95% ДИ)
Женщины		
Генитальные инфекции (все)	129 994	**2,80** (2,63 - 2,99)
Кандидозные генитальные инфекции		**3,35** (3,05 – 3,67)
Мужчины		
Генитальные инфекции (все)	156 074	**2,66** (2,30 – 3,08)
Кандидозные генитальные инфекции		**3,35** (2,28 – 4,91)
Женщины старше 60 лет		
Генитальные инфекции (все)	37 764	**4,45** (3,83 – 5,17)
Кандидозные генитальные инфекции		**5,28** (4,28 – 6,52)
Мужчины старше 60 лет		
Генитальные инфекции (все)	43 078	**3,30** (2,56 – 4,25)
Кандидозные генитальные инфекции		**4,31** (2,16 – 8,59)

- Повышение риска было очевидным в первый месяц от начала лечения, риск оставался повышенным на протяжении курса терапии иНГЛТ2.
- Не было значимой разницы между различными иНГЛТ2 (канаглифлозином, дапаглифлозином и эмпаглифлозином).

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа, иДПП-4 – ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, НЯ – нежелательные явления, ОР – относительный риск.

Dave C.V, Schneeweiss S, Patorno E, Comparative risk of genital infections associated with SGLT2 inhibitors: A real-world retrospective cohort study. Diabetes Obes Metab. 2019 February; 21(2): 434-438. doi:10.1111/dom.13531

Выводы

- **Хорошая переносимость комбинации вилдаглиптина и метформина поддерживает приверженность пациентов терапии на долгие годы**

- **Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин показывает благоприятный профиль безопасности** (без гипогликемий, набора массы тела или НЯ, связанных с прекращением терапии) как в реальной клинической практике, так и в РКИ, в том числе в 5-летнем исследовании VERIFY

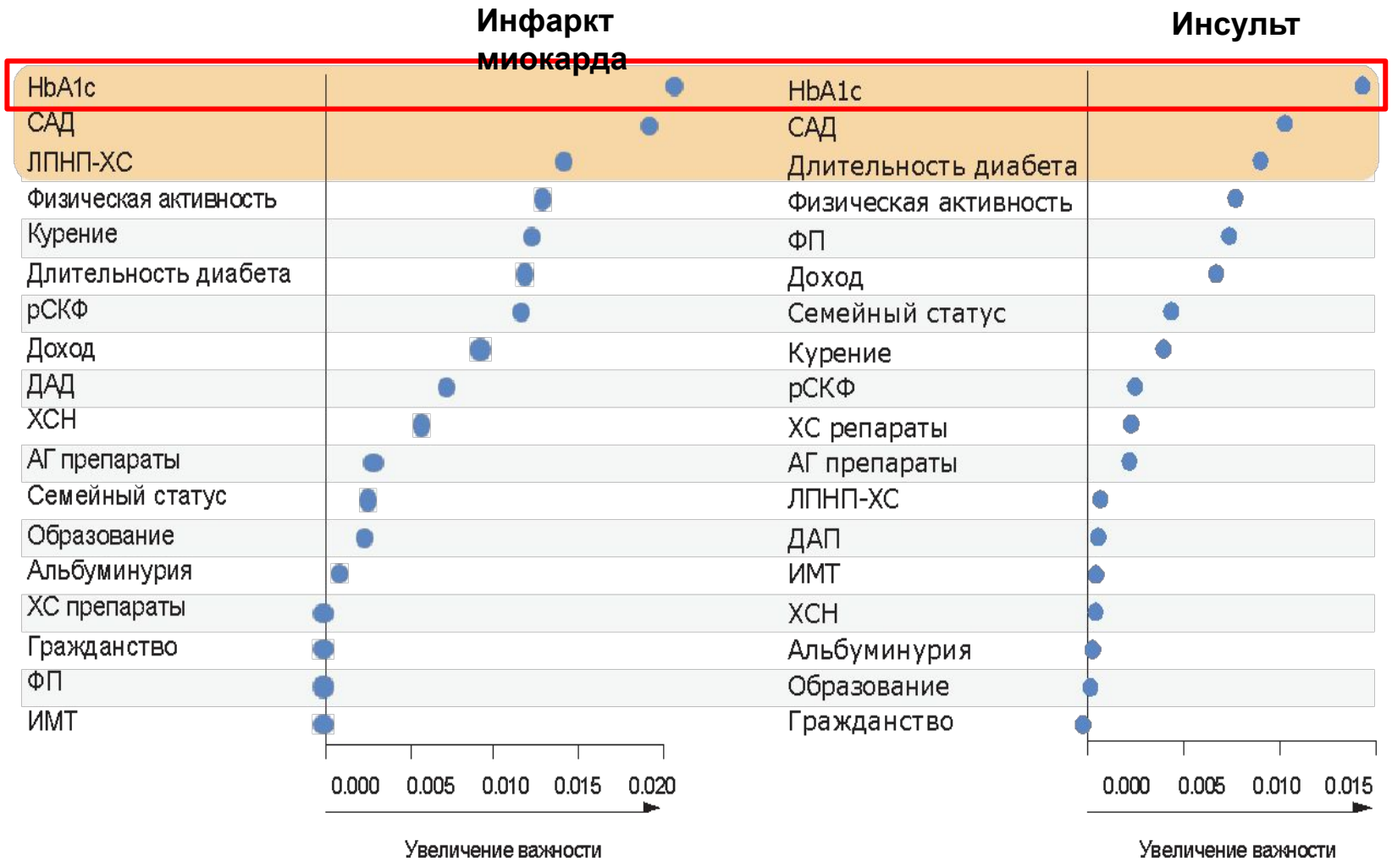
- **Фиксированная комбинация вилдаглиптина и метформина на 19% повышает шансы пациентов быть приверженными терапии** по сравнению со свободной комбинацией

- **Нежелательные явления на фоне сахароснижающей терапии влияют на приверженность пациентов и могут снизить эффективность лечения**

«Идеальная» комбинация препаратов на старте СД2 должна снижать риск сердечно-сосудистых осложнений

Контроль гликемии – важнейший элемент профилактики СС осложнений у пациентов с СД2

Уровень HbA1c выше целевого значения – самый сильный предиктор развития инсульта и инфаркта миокарда



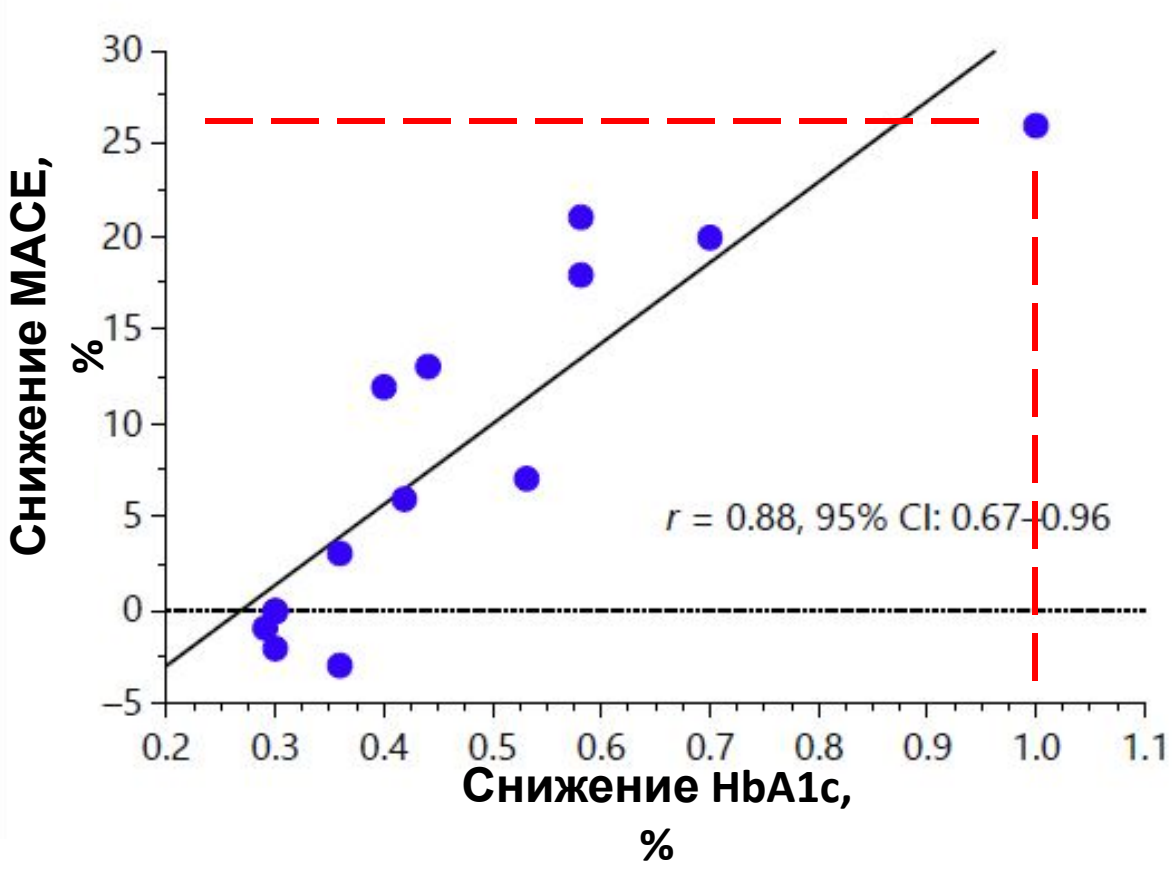
Когортное исследование, Шведский национальный регистр диабета,
основная группа: n=271.174 пациентов с СД2,
контроль: n=1.355.870 пациентов без СД2,
сопоставимы по возрасту, полу и округу,
медиана наблюдения 5,7 лет

Rawshani A, et al. N Engl J Med. **2018** Aug 16;379(7):633-644.

Систематический обзор: гликозилированный гемоглобин - альтернативный параметр для профилактики сердечно-сосудистых событий в исследованиях сердечно-сосудистых исходов новых сахароснижающих препаратов в сравнении с плацебо

CVOT: снижение уровня HbA1c ассоциировано со снижением риска MACE

Регрессионный анализ снижения MACE в сравнении со снижением HbA1c в 14 исследованиях CVOT



Среднее абсолютное снижение HbA1c по сравнению с плацебо варьировало от 0,29 до 0,36% на иДПП-4, от 0,3 до 1% на арГПП-1 и от 0,42 до 0,58% на иНГЛТ-2

Мета-анализ

N=128 149 пациентов из 14 CVOT исследований

Средний возраст: 61-66 лет

Средняя продолжительность диабета: 7,1-14,7 лет

Период наблюдения: наименьший - 1,3 года, наибольший - 5 лет.

Исходный уровень HbA1c : 7,2-8,8%

- **Взаимосвязь между снижением HbA1c и снижением MACE в CVOT остается значимой и при поправке на снижение массы тела**
- **Изменения HbA1c следует учитывать при интерпретации влияния новых противодиабетических препаратов на сердечно-сосудистые исходы**

Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R: Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. Cardiology 2020;145:370-374.

Эффект «наследия» или метаболической памяти при СД2:

HbA1c <6,5% в первый год терапии снижает риск осложнений СД2

И степень, и длительность гипергликемии связаны с рисками осложнений, повышение которых отмечается **уже в течение 1-го года недостижения** гликемического контроля.

Связь HbA_{1c}...		с микрососудистым	с макрососудистым	со смертностью
3	>9·0%	3·2 (2·7..3·7)	1·5 (1·3..1·6)	1·5 (1·3..1·9)
	8·0...9·0%	1·8 (1·6..2·1)	1·3 (1·2..1·5)	1·4 (1·2..1·7)
	7·0...8·0%	1·5 (1·3..1·6)	1·2 (1·1..1·3)	1·2 (1·1..1·4)
	6·5...7·0%	1·2 (1·0..1·4)	1·1 (1·1..1·2)	1·0 (0·9..1·1)
2	>9·0%	2·8 (2·4..3·2)	1·5 (1·4..1·7)	1·5 (1·2..1·9)
	8·0...9·0%	1·7 (1·5..2·0)	1·3 (1·2..1·4)	1·3 (1·0..1·6)
	7·0...8·0%	1·5 (1·3..1·7)	1·3 (1·2..1·3)	1·2 (1·1..1·4)
	6·5...7·0%	1·3 (1·1..1·4)	1·2 (1·1..1·2)	1·1 (1·0..1·2)
ГОД	>9·0%	2·2 (1·9..2·6)	1·5 (1·3..1·7)	1·3 (1·0..1·7)
	8·0...9·0%	1·6 (1·3..1·9)	1·4 (1·2..1·5)	1·3 (1·0..1·6)
	7·0...8·0%	1·4 (1·2..1·6)	1·3 (1·2..1·4)	1·3 (1·1..1·5)
	6·5...7·0%	1·3 (1·1..1·4)	1·2 (1·2..1·3)	1·2 (1·0..1·4)

Относительный риск осложнений по сравнению с группой HbA_{1c} <6·5%

Недавно установленный диагноз СД 2

≈35 000 пациентов

Средний возраст

56·8 ± 11·0 лет

Наблюдение

>15 лет

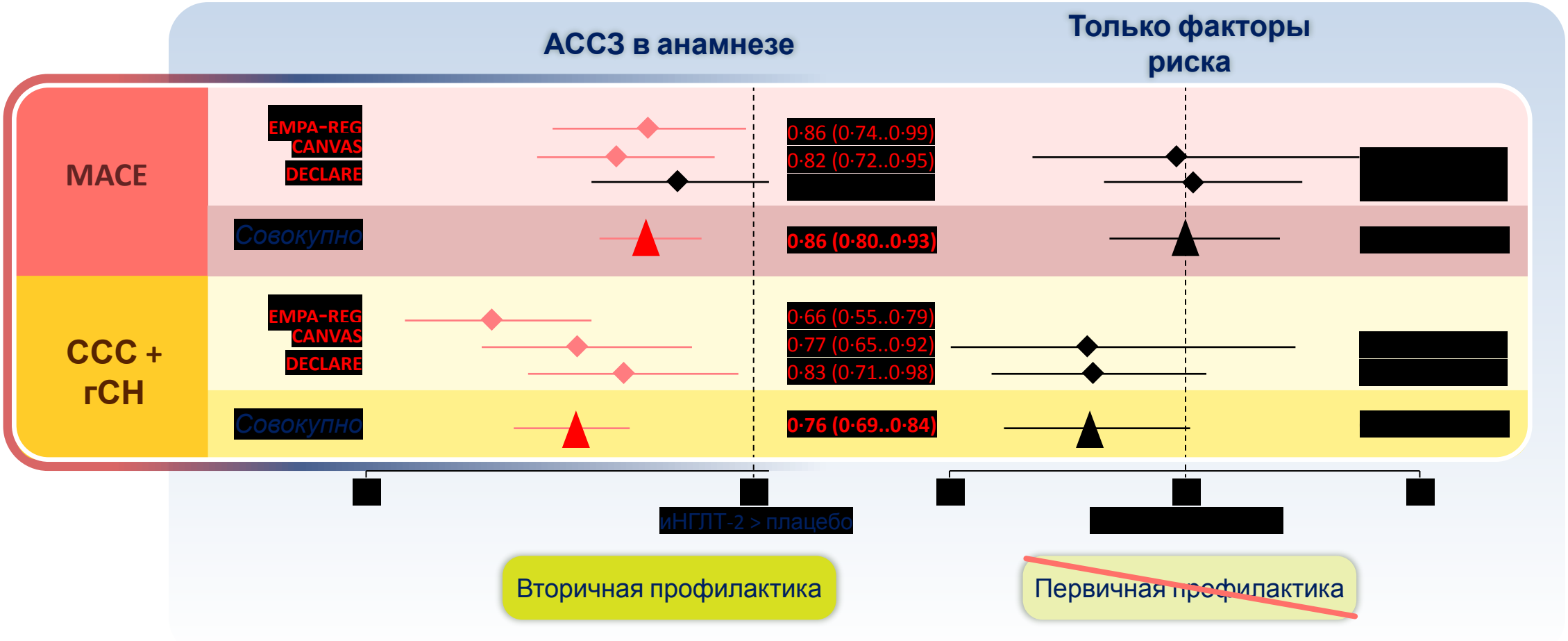
↑ РИСК			
	≈40%	≈30%	≈30%

при HbA_{1c} =7·0...8·0% *vs* HbA_{1c} <6·5%

- «Пациентам с недавно диагностированным СД2 необходима незамедлительная интенсивная терапия во избежание непоправимых рисков, связанных с осложнениями и смертностью»:
  - Уровень HbA1c ≥6,5% связан с увеличением микрососудистых и макрососудистых событий
  - Более длительный период воздействия HbA1c ≥8,0% связан с увеличением микрососудистых событий и риском

Laiteerapong N et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes...(The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care 2019;42:416–426

иНГЛТ2 не снижают риск MACE или госпитализации по поводу СН и смерти от ССЗ у пациентов с множественными факторами риска



[redacted]

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Bernard Zinman November 26, 2015. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. Bruce Neal August 17, 2017. N Engl J Med 2017; 377:644-657
Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Stephen D. Wiviott January 24, 2019. N Engl J Med 2019; 380:347-357
Zelniker TA, 2019, The Lancet DOI: (10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

Преимущества иНГЛТ2 в отношении MACE ограничиваются только пациентами с АССЗ

Рекомендуется использование иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у пациентов СД 2 с АССЗ с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков [151–154, 164–167].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *К АССЗ относятся: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).*

Систематический обзор и мета-анализ трех исследований (34 322 пациентов, из них 60.2% с АССЗ) показал, что иНГЛТ-2 оказывают умеренные преимущества в отношении MACE, которые ограничиваются только пациентами с АССЗ.
При этом иНГЛТ-2 оказывают явные преимущества в отношении уменьшения госпитализаций по поводу ХСН или прогрессирования ХБП безотносительно наличия АССЗ или анамнеза по ХСН

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа, MACE – «большие сердечно-сосудистые события», смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, СД2 – сахарный диабет 2 типа, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

1.РАЭ. Проект клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых».- 2021, стр. 54, https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie_rekomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf

Пациенты в исследованиях CVOT - не пациенты в дебюте СД2

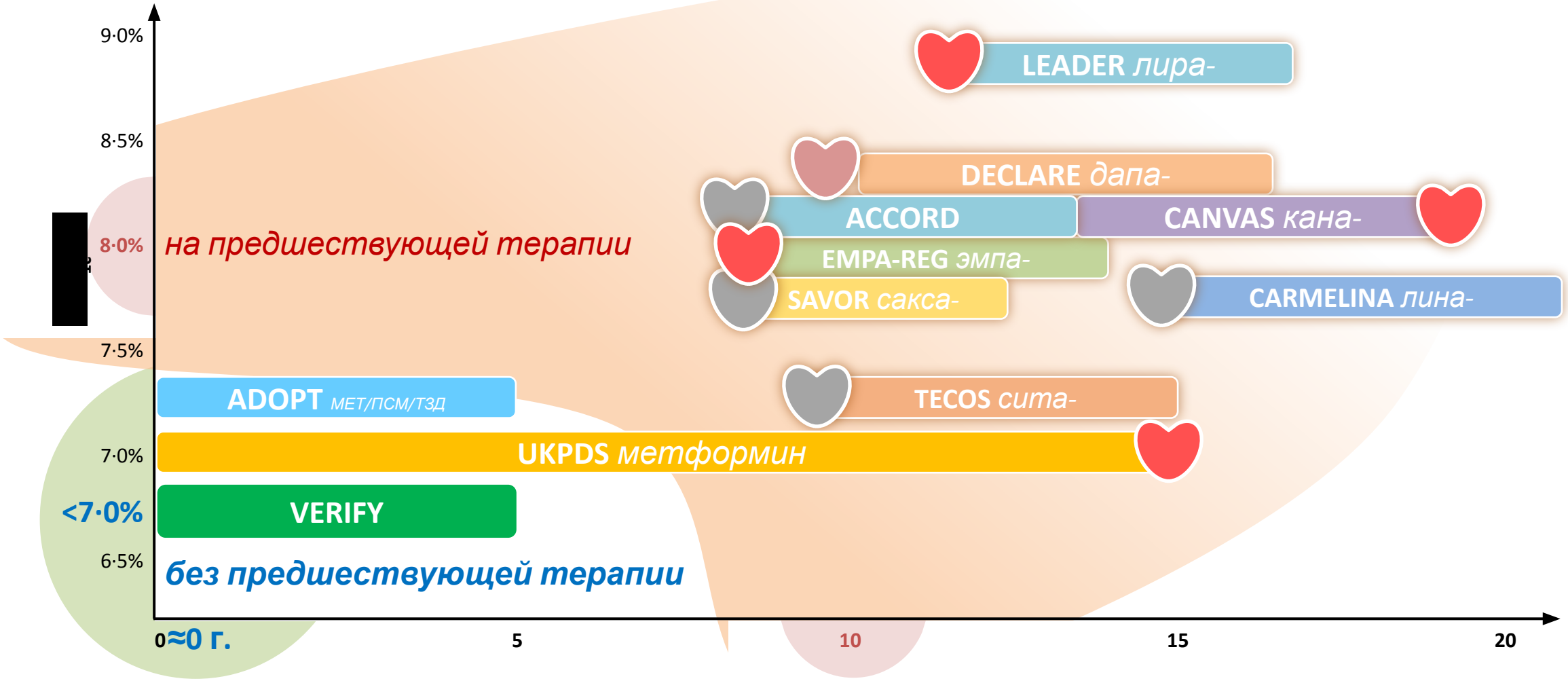
Исследования CVOT	Средняя исходная продолжительность СД2 у пациентов в исследовании, годы
EMPA-REG[1] (эмпаглифлозин)	≤5 лет – 18%; **>5-<10 лет – 25%; ≥10 лет – 57%** (Средняя продолжительность СД2 не рассчитывалась)
CANVAS[2] (канаглифлозин)	**13,5**
DECLARE[3] (дапаглифлозин)	**11,8**
VERTIS[4] (эртуглифлозин)	**13,0**
CREDENCE[5] (канаглифлозин)	**15,8**
REWIND[6] (дулаглутид)	**10,5**
SUSTAIN 6[7] (семаглутид)	**14,2**

Принципы доказательной медицины не позволяют результаты, полученные на одной группе пациентов, экстраполировать на пациентов с другими исходными характеристиками – в дебюте СД2 без предшествующей терапии

CVOT – Cardio-vascular Outcome Trial, исследование сердечно-сосудистых исходов, СД2 – сахарный диабет 2 типа

1. Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. 2. Neal B, et al. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657. 3. Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. 4. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. 5. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. 6. Gerstein HC., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. 7. Marso S.P, Bain S.C, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, November 10, 2016. N Eng J Med 2016; 375:1834-1844 DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

VERIFY – единственное современное исследование на пациентах в дебюте СД2



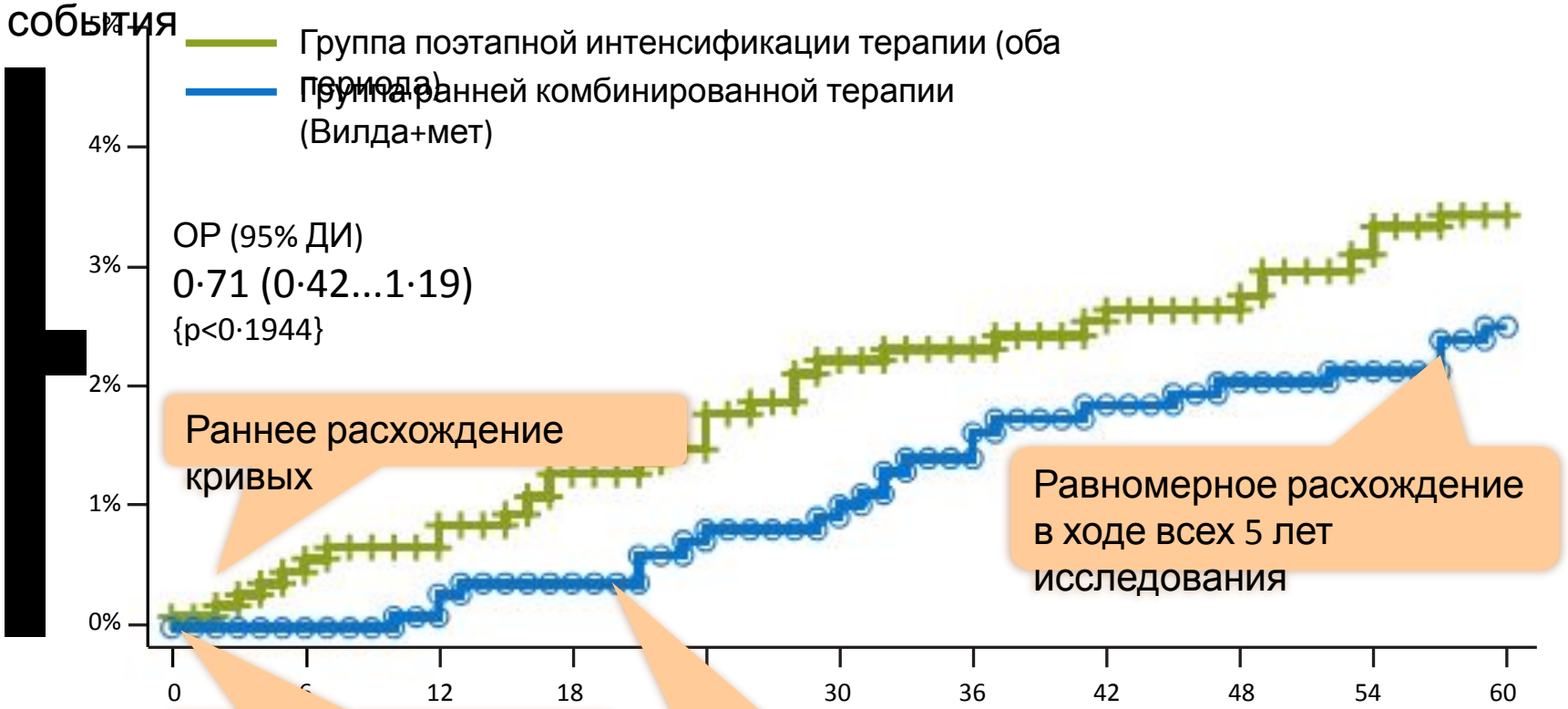
Средняя длительность СД 2 + *период наблюдения в исследовании*

Примерная схема по данным регуляторных исследований сердечно-сосудистой безопасности и знаковых исследований гликемического контроля

www.clinicaltrials.gov

VERIFY: тренд к снижению риска макрососудистых событий на РКТ вилдаглиптин + метформин

Время до возникновения первого комбинированного макрососудистого события



Число первых СС событий											
Группа ПИТ	1	6	9	13				27	32	33	
Группа РКТ	0	0	3	4				20	21	24	

Низкий исходный риск

Первичная профилактика (?)

Общее число СС событий, включая повторные	
Группа ПИТ	44
Группа РКТ	30

VERIFY ≠ CVOT

Исследование изначально не ставило CV целей →
не разрабатывался CV дизайн →
не было мощности, чтобы доказать статистическую значимость.

- *Меньшая выборка пациентов*
- *Относительно молодые*
- *Малая длительность СД2*
- *Относительно низкий СС риск*

Использовались раздельные таблетки вилдаглиптина (50 мг)/плацебо и метформина (по

Комбинированное макрососудистое событие: СС смерть, НФ инфаркт, НФ инсульт или гХСН

ОР *отношение рисков*; ДИ *доверительный интервал*; p *уровень значимости*

ПИТ *поэтапная интенсификация терапии*; РКТ *ранняя комбинированная терапия*

Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.

EASD 2019 Sep 18. Barcelona, Spain. OP # S23.5. VERIFY > Clifford Bailey. Commentary

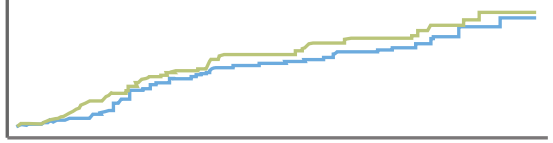
Вилдаглиптин и сердечно-сосудистая безопасность

Подгрупповой анализ

MACE **0·82 (0·61...1·11)**

С низким и высоким СС риском

≈17 000 пациентов



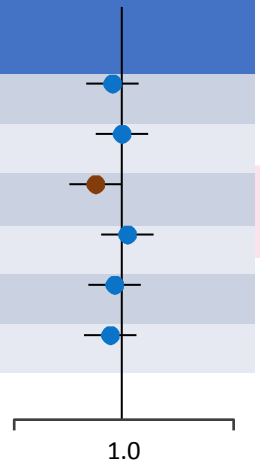
Средний возраст

57 лет

Средний стаж СД2

5·5 лет

		Вилдаглиптин событий / пациентов (%)	ПССП событий / пациентов (%)	ОР (95% ДИ)
Пол	Муж	57/5 310 (1·07)	64/3 928 (1·63)	0·74 (0·52...1·05)
	Жен	26/4 289 (0·61)	21/3 174 (0·66)	1·06 (0·61...1·85)
Возраст	<65 лет	39/7 239 (0·54)	50/5 119 (0·98)	**0·63 (0·42...0·95)**
	≥65 лет	44/2 360 ([illegible]	35/1 983 ([illegible])	1·09 (0·70...1·71)
Высокий СС риск	Нет	42/[illegible]3)	[illegible]317 (0·72)	0·84 (0·54...1·30)
	Да	[illegible](2·42)	43/1 285 (3·35)	0·78 (0·52...1·18)

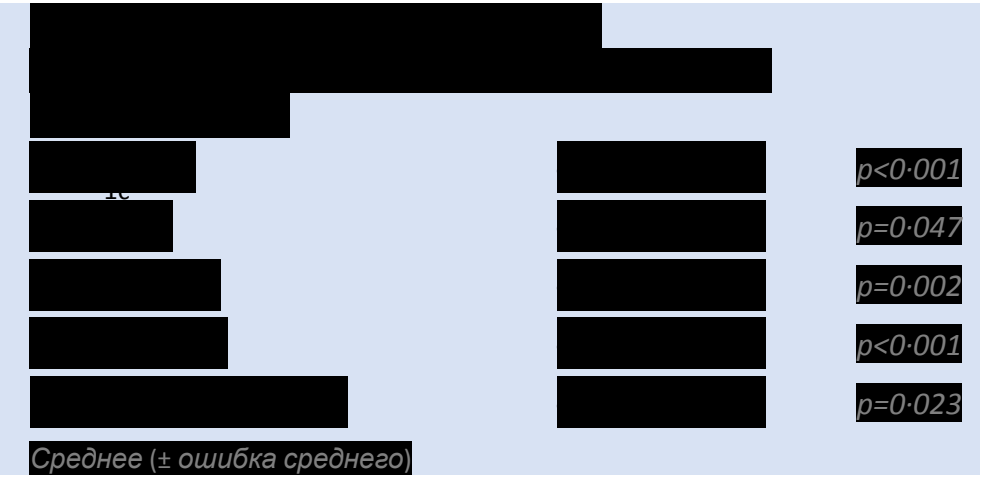


Вилда- лучше □ □ ПССП лучше

0·63 (0·42...0·95)

Снижение относительного риска MACE **на 37%** в подгруппе пациентов <65 лет на терапии вилдаглиптин

«Даже небольшие, но достоверно значимые снижения показателей факторов риска (HbA_{1c}, вес, ХС и САД) демонстрируют себя в качестве значимых факторов протекции в отношении риска наступления сердечно-сосудистых событий **у более ранней популяции.»**



McInnes G, et al. Diabetes Obes Metab. 2015, Evans M et al, Diabetes Therapy 2017 and Evans M et al. Стендовый доклад № 428, конференция Американской диабетической ассоциации 2017.
Evans M 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.

Плейотропные сердечно-сосудистые эффекты вилдаглиптина при СД2

- **Вилдаглиптин способен ограничивать воспаление** путем уменьшения выработки медиаторов воспаления (подавления сигнального пути ядерного фактора, усилителя легкой каппа-цепи активированных В-клеток и провоспалительных агентов: фактора некроза опухоли α и интерлейкинов 1β и 8)
- **Вилдаглиптин регулирует липидный обмен**; ослабляет постпрандиальную гипертриглицеридемию; снижает уровень триглицеридов, аполипопротеина В и общего холестерина крови
- **Вилдаглиптин снижает образование пенистых клеток макрофагов**, которые играют ключевую роль в формировании и стабильности атероматозных бляшек
- **Вилдаглиптин снижает жесткость сосудов** за счет повышения синтеза оксида азота, улучшает расслабление сосудов и приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления
- **Вилдаглиптин** снижает уровень ингибитора активатора плазминогена-1, проявляя **возможный антитромботический эффект**

Воздействуя на эндотелий, воспаление и метаболизм липидов, вилдаглиптин может влиять на развитие атеросклероза на различных его стадиях

- Wicinski M, et all. Vasculoprotective Effects of Vildagliptin. Focus on Atherogenesis. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2275; doi:10.3390/ijms21072275

Выводы

- **Гликемический контроль с первого года СД2** является важнейшим фактором **снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений.**

- CVOT на иНГЛТ2 и арГПП-1 были проведены на пациентах со стажем СД2, получающих сахароснижающую терапию и лечение по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. **Подгрупповые анализы CVOT не показывают снижения риска MACE у пациентов с факторами риска без ACCЗ.**

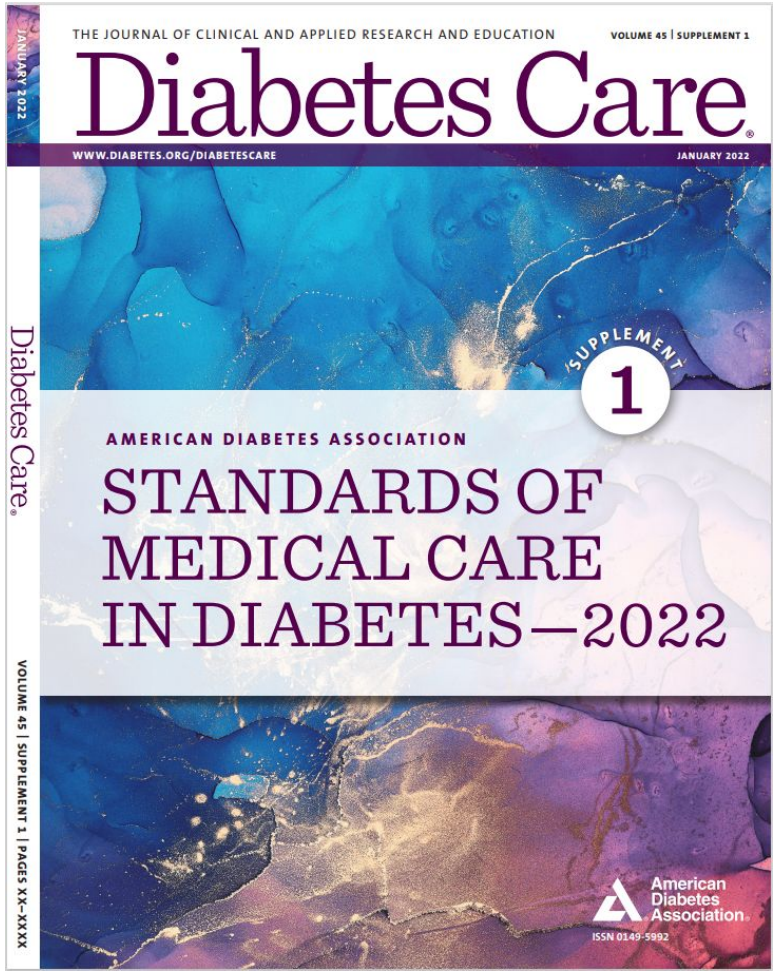
- **Безопасность вилдаглиптина в отношении сердечно-сосудистых рисков подтверждена крупным мета-анализом, в котором показано снижение** относительного риска MACE **на 37%** в подгруппе пациентов <65 лет на терапии вилдаглиптином.

- **Вилдаглиптин имеет ряд негликемических плейотропных сердечно-сосудистых эффектов**, которые могут влиять на развитие атеросклероза.

- **В исследовании VERIFY показан тренд к снижению риска MACE на ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин у пациентов в дебюте СД2.** Кривые разошлись с первых дней наблюдения, разница между группами сохранялась на протяжении всех пяти лет. Это стало основой **гипотезы о первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на ранних этапах СД2**.

Обновленные стандарты медицинской помощи при сахарном диабете

Раздел: фармакологическая терапия для пациентов с СД 2 типа



Рекомендации

9.6 Ранняя комбинированная терапия может быть рассмотрена у определённых пациентов при выборе стартовой терапии с целью отсрочки времени утери гликемического контроля.

Класс доказательности: **A**

Из текста:

«Исследование **VERIFY** предоставило **доказательства** в поддержку **начальной комбинированной терапии** для более быстрого достижения гликемических целей. Эти **результаты не могут быть распространены на все пероральные препараты, кроме вилдаглиптина**, но они предполагают, что более интенсивное раннее лечение имеет некоторые преимущества и должно рассматриваться в процессе совместного принятия решений с пациентами, если это необходимо...»

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. Click https://doi.org/10.2337/dc21-S009 to view the full version.

VERIFY в российских рекомендациях 2021 года

Рекомендуется использовать раннюю комбинированную терапию у части пациентов с СД 2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ.
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:
Современное лечение СД 2 с признанием сложности его патогенеза определяет важность одновременного воздействия на специфические нарушения, ведущие к гипергликемии, с момента постановки диагноза. Небольшая задержка в достижении целевого уровня контроля гликемии повышает риск развития диабетических осложнений. **5-летнее исследование VERIFY** продемонстрировало значимое преимущество комбинированной терапии **метформина и вилдаглиптина** перед ее поэтапной интенсификацией у пациентов с впервые выявленным СД 2 в **достижении и поддержании стабильного уровня целевого контроля гликемии**. У пациентов, получавших комбинацию, отмечено значимо более медленная утрата контроля гликемии в сравнении с пациентами, получавшими только метформин с последующим подключением вилдаглиптина.[1]

1. Проект «Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», 2021, стр. 53.
https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie_rekomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf

Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин:

- Защищает β-клетки и замедляет прогрессирование СД2
- Достигает и удерживает стабильный длительный гликемический контроль
- Имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится пациентами
- Обладает потенциалом к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2

Благодарю за внимание!