



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинические перспективы фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина в управлении сахарным диабетом

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.09.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

В данном научно-практическом обзоре, ориентированном на потребности амбулаторной медицинской помощи, приведены современные научные данные по клинико-фармакологической характеристике комбинации вилдаглиптина и метформина в контексте персонализированного подхода к улучшению прогноза пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Проанализирована доказательная база по оценке эффективности и безопасности комбинации, в том числе свидетельства превосходства ранней комбинированной терапии над традиционным пошаговым подходом. Дана характеристика комбинации вилдаглиптина и метформина в одной лекарственной форме как важного инструмента современной стратегии лечения сахарного диабета 2-го типа. Ключевые преимущества комбинации включают улучшение полного гликемического контроля при сохранении инсулин-продуцирующей функции, благоприятный профиль безопасности с низким риском гипогликемии, положительное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска и прогноз при повышении приверженности лечению. Обоснована целесообразность активного внедрения фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина в широкую клиническую практику. Представлен алгоритм принятия решений по первичному выбору схемы фармакотерапии с использованием возможностей данной фиксированной комбинации и с учетом фенотипа пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы, вилдаглиптин, метформин, фиксированные комбинации, приверженность лечению, терапевтическая инерция, антигипергликемический эффект, постпрандиальная гипергликемия, сердечно-сосудистый риск

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical Prospects of a Fixed-Dose Combination of Vildagliptin and Metformin in Diabetes Mellitus Management

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.09.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This scientific and practical review, focused on the needs of outpatient medical care, presents up-to-date scientific data on the clinical and pharmacological characteristics of the combination of vildagliptin and metformin in the context of a personalized approach to improving the prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus. The evidence base for the efficacy and safety of the combination is analyzed, including evidence of the superiority of early combination therapy over the traditional step-by-step approach. The characteristics of the combination of vildagliptin and metformin in a single pharmaceutical form are given as an important tool in the modern strategy for the treatment of type 2 diabetes. Key benefits of the combination include improved overall glycemic control while maintaining insulin-producing function, a favorable safety profile with a low risk of hypoglycemia, and a positive effect on cardiovascular risk factors and prognosis while increasing treatment adherence. The feasibility of active implementation of the fixed-dose combination of vildagliptin and metformin into wide clinical practice is substantiated. An algorithm for making decisions on primary choice of pharmacotherapy scheme using the capabilities of this fixed combination and taking into account the patient's phenotype is presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidylpeptidase inhibitors, vildagliptin, metformin, fixed-dose combinations, treatment adherence, therapeutic inertia, antihyperglycemic effect, postprandial hyperglycemia, cardiovascular risk

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиология сахарного диабета (СД) 2-го типа характеризуется инсулинорезистентностью и повышенной продукцией глюкозы печенью, что с течением времени ведет к росту уровня гликемии и прогрессирующему снижению функции β -клеток поджелудочной железы [1]. Диагноз СД может быть выставлен на различных этапах развития этих процессов, что затрудняет развертывание оптимальной стратегии фармакотерапии у конкретного пациента в условиях обычной клинической практики. До недавнего времени в лечении СД 2-го типа доминировал эмпирический пошаговый (ступенчатый) подход к фармакотерапии, заключающийся в назначении монотерапии метформином или, реже, производным сульфонилмочевины.

Добавление второго сахароснижающего препарата рекомендовали только при предполагаемой (по исходному уровню гликемии или гликированного гемоглобина (HbA1c)) или наблюдаемой недостаточной эффективности максимальных доз стартового лекарственного средства (ЛС) [2]. Тот же принцип используется при лечении другой хронической патологии, например дислипидемии; однако при лечении артериальной гипертензии (АГ) он ушел в прошлое, поскольку было убедительно показано, что ранняя комбинированная фармакотерапия в средних дозах более эффективна и безопасна [3]. Важными условиями реализации этого нового подхода являются 2 ключевых фактора: во-первых, расширение арсенала пероральных сахароснижающих ЛС различного механизма действия; во-вторых, наличие на фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций (ФК) этих ЛС. В диабетологии мы как раз являемся свидетелями и участниками таких изменений фармакологического ландшафта. Появляются, изучаются и становятся все более доступными новые группы ЛС; первой такой новой группой с особым механизмом действия явились ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4). Активно и успешно изучаются препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида 1-го типа (ГПП-1) и другие. Параллельно мировая фармацевтическая индустрия, воодушевленная успехом стратегии ФК при лечении АГ, разрабатывает новые ФК противодиабетических средств различного механизма действия. Это требует переосмысления стратегии и тактики ведения пациента с СД с определением места таких комбинаций в программе фармакотерапии. К сожалению, многие годы в Республике Беларусь была постоянно физически доступна лишь одна ФК сахароснижающих средств – метформин в сочетании с глибенкламидом. Данное обзорное сообщение, основанное на анализе доступных научных данных и принципах клинико-фармакологического мышления, призвано помочь рациональному применению недавно появившейся на фармацевтическом рынке Беларуси ФК вилдаглиптина и метформина в одной лекарственной форме (таблетке) [4].

Клинико-фармакологические предпосылки для комбинации вилдаглиптина и метформина

Комбинация вилдаглиптина и метформина обладает взаимодополняющими механизмами действия, что создает патофизиологически и фармакологически обоснованные предпосылки для их совместного применения. Вилдаглиптин является высокоспецифичным, конкурентным и обратимым ингибитором фермента ДПП-4, участвующим в разрушении синтезируемых в желудочно-кишечном тракте в ответ на поступление пищи инкретиновых гормонов – ГПП-1 и гастроинтестинального полипептида (ГИП), которые играют ключевую роль в гомеостазе глюкозы. Ингибирование ДПП-4 приводит к 2–3-кратному увеличению уровней в крови активных ГПП-1 и ГИП [5]. Основные эффекты повышения уровня инкретинов включают: глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина β -клетками, глюкозозависимое подавление секреции глюкагона α -клетками, замедление опорожнения желудка и повышение чувства насыщения при потенциальном сохранении массы и функции β -клеток [6]. Метформин оказывает многоплановое воздействие на углеводный обмен: снижает продукцию глюкозы печенью путем ингибирования глюконеогенеза, улучшает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани, увеличивает утилизацию

глюкозы периферическими тканями, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и модулирует кишечный микробиом [7]. Недавние исследования показали, что метформин может потенцировать секрецию ГПП-1 в кишечнике и усиливать чувствительность к нему β -клеток поджелудочной железы, что создает дополнительную синергию с ингибиторами ДПП-4 в отношении влияния на систему инкретинов [8]. Комбинация обеспечивает более физиологический контроль гликемии, поскольку имеет место усиление эффекта пропорционально повышению уровня глюкозы крови, связанному с приемом пищи. Интересно, что вилдаглиптин обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, в частности способен подавлять активность NF- κ B-сигнального пути и снижать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6 [9]. Метформин также обладает противовоспалительными свойствами, что может синергично усиливать сосудистый защитный эффект [7].

Таким образом, комбинация вилдаглиптина и метформина комплементарно и физиологично воздействует на различные основные патогенетические механизмы СД 2-го типа, что обеспечивает синергический клинико-фармакологический эффект.

Результаты клинических исследований совместного применения вилдаглиптина и метформина

Многочисленные клинические исследования, проведенные как в контролируемых условиях, так и в условиях реальной клинической практики, подтвердили эффективность и безопасность комбинации вилдаглиптина и метформина. Так, Bosi и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) изучили результаты 24-недельного лечения с применением 50 мг вилдаглиптина ежедневно ($n=177$), 100 мг вилдаглиптина ежедневно ($n=185$) или плацебо ($n=182$) у пациентов, продолжающих стабильную схему приема метформина (≥ 1500 мг/сут), но не достигших адекватного гликемического контроля (HbA1c 7,5–11%) [10]. Разница между подгруппами (вилдаглиптин – плацебо) по скорректированному среднему изменению уровня HbA1c составила $-0,7 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) и $-1,1 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) у пациентов, получавших 50 или 100 мг вилдаглиптина в сутки соответственно. Разница в уровне глюкозы в плазме натощак составила $-0,8 \pm 0,3$ ммоль/л ($p = 0,003$) и $-1,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Общая частота нежелательных явлений не зависела от схемы лечения. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 9,6 ($p = 0,022$ по сравнению с плацебо), 14,8 и 18,2% пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50, 100 мг/сут или плацебо соответственно. У 1 пациента в каждой группе лечения наблюдалось по 1 эпизоду легкой гипогликемии. Таким образом, присоединение вилдаглиптина к стандартной дозе метформина характеризовалось статистически и клинически значимым дозозависимым снижением уровня HbA1c и глюкозы при хорошей переносимости. Сходные результаты были получены в исследовании PROVIL, проведенном в условиях реальной клинической практики в Германии с участием 3648 пациентов [11]. Как присоединение вилдаглиптина к лечению метформином, так и замена на ФК этих ЛС приводили к сходному снижению HbA1c на 0,9% через 6 месяцев лечения без возникновения дополнительных нежелательных явлений вне зависимости от возраста пациента. В 2022 г. Ding и соавторы опубликовали систематический обзор и метаанализ РКИ эффективности и безопасности данной комбинации по сравнению с монотерапией метформином, в которые были включены данные 11 работ и 8533 пациента [12]. Авторы подтвердили большую

эффективность и безопасность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метформином и установили, что комбинация вилдаглиптина и метформина была наиболее эффективной при суточной дозе метформина ≥ 1500 мг, что проявлялось в дополнительном снижении уровня HbA1c (среднее различие (СР) = $-0,59$; 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,28$; $-0,16$) и уровня глюкозы в плазме натощак (СР = $-0,82$; 95% ДИ: $-1,09$; $-0,56$) по сравнению с применением комбинации с метформином в меньшей дозе. Комбинированная терапия характеризовалась большим снижением массы тела по сравнению с монотерапией метформином. С точки зрения безопасности комбинация в целом не увеличивала риск нежелательных явлений; более того, по сравнению с монотерапией метформином снижался риск диареи (отношение рисков (ОР) = $0,55$; 95% ДИ: $0,40$; $0,76$) и желудочно-кишечных расстройств (ОР = $0,72$; 95% ДИ: $0,58$; $0,91$).

Таким образом, по данным клинических исследований, обсуждаемая комбинация приводит к существенному улучшению профиля эффективности/безопасность лечения по сравнению с монотерапией метформином.

Выраженность антигипергликемического эффекта

Антигипергликемическая эффективность комбинации вилдаглиптин/метформин зависит от исходного уровня HbA1c, давности заболевания и иных индивидуальных характеристик пациентов. Считается, что в среднем при применении данной комбинации следует ожидать снижения уровня HbA1c примерно на $0,6$ – $1,1\%$ [13]. Правило зависимости реакции параметра от его исходного состояния в данной ситуации четко работает: так, в упомянутом выше исследовании реальной клинической практики PROVIL пациенты с более высоким исходным уровнем HbA1c ($>8,5\%$) демонстрировали более выраженное снижение этого показателя (до $2,1\%$) [11]. Кроме того, обращает на себя внимание дозозависимый характер действия комбинации, в который вносит свой вклад как вилдаглиптин, так и метформин, что требует учета при выборе режима дозирования на практике.

14-летнее проспективное исследование пациентов с СД 2-го типа показало, что постпрандиальная гликемия (через 2 ч после обеда) является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности [14]. ДПП-4-ингибиторы оказывают выраженное положительное влияние на уровень глюкозы после приема пищи благодаря инкретиновому механизму действия [15].

Одним из ключевых преимуществ комбинации вилдаглиптин/метформин является очень низкий риск гипогликемий. Это объясняется как глюкозозависимым инкретин-опосредованным механизмом действия вилдаглиптина, так и отсутствием стимуляции секреции инсулина под действием метформина. Современные клинические исследования, их метаанализы, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов подтверждают низкий риск гипогликемии при терапии метформином и ингибиторами ДПП-4, включая вилдаглиптин [4], что принципиально отличает данную комбинацию от ряда альтернативных сахароснижающих стратегий. В исследованиях монотерапии вилдаглиптином частота гипогликемических эпизодов была сопоставима с плацебо и составляла менее 1% случаев [5]. В комбинации с метформином риск гипогликемии остается минимальным, поскольку оба препарата не стимулируют секрецию инсулина независимо от уровня глюкозы.

Наиболее часто в нашей стране в качестве стартовой терапии СД 2-го типа используется метформин. В этой связи практически важным вопросом является выбор наилучшего «компаньона» для метформина при его недостаточной антигипергликемической эффективности. Поиску определенного ответа на этот вопрос было посвящено недавнее РКИ GRADE, в котором сравнили в качестве дополнения к метформину производное сульфонилмочевины глимепирид, ингибитор ДПП-4 ситаглиптин, аналог ГПП-1 лираглутид и инсулин гларгин в отношении сахароснижающего эффекта у лиц с СД 2-го типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Оказалось, что все 4 препарата существенно снижали уровень гликированного гемоглобина с небольшим преимуществом у лираглутида и гларгина. Тяжелая гипогликемия наблюдалась редко, но чаще имела место в группе глимепирида (2,2%) по сравнению с группой ситаглиптина (0,7%; $p < 0,001$), лираглутида (1,0%; $p < 0,001$) или гларгина (1,3%, $p = 0,02$). Желудочно-кишечные симптомы встречались значительно чаще при применении лираглутида. За 4 года средняя потеря веса была существенно выше в группах лираглутида и ситаглиптина (3,5 и 2,0 кг соответственно), чем в группах гларгина и глимепирида (0,61 и 0,73 кг соответственно) [16]. Результаты исследования GRADE указывают нам на важность рассмотрения реальных данных по клинической эффективности двухкомпонентной фармакотерапии на основе метформина, поскольку она может отличаться от ожиданий, сделанных на основе эффектов отдельных препаратов, в том числе новых и многообещающих.

Эффективность и безопасность комбинации вилдаглиптина и метформина у особых групп пациентов

Применение комбинации вилдаглиптин/метформин у пациентов пожилого и старческого возраста имеет особое значение, с учетом высокой распространенности СД 2-го типа и повышенного риска гипогликемии и других нежелательных реакций в этой популяции. Комбинация вилдаглиптин+метформин у пациентов старше 65 лет характеризуется хорошим профилем безопасности, минимальным риском гипогликемии, нейтральным влиянием на массу тела, хорошей переносимостью и эффективностью в отношении гликемического контроля. Schweizer и соавт. провели анализ объединенных данных 11 исследований при применении вилдаглиптина в виде монотерапии и при сочетании с метформином у пациентов старше 75 лет [17]. Изменения уровня HbA1c при применении вилдаглиптина у пациентов в возрасте ≥ 75 лет составили $-0,9\%$ от исходного уровня $8,3\%$ при монотерапии ($p < 0,0001$) и $-1,1\%$ от исходного уровня $8,5\%$ при сочетании с метформином ($p = 0,0004$), это снижение было аналогичным наблюдаемому у пациентов более молодого возраста. Соответствующее изменение веса у пациентов пожилого возраста составило $-0,9$ кг ($p = 0,0277$) и $-0,2$ кг (различия статистически незначимы) соответственно. Подтвержденных гипогликемических эпизодов, в том числе тяжелых, зарегистрировано не было. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была схожей в обеих группах (7,2 против 7,5 события на 100 человеко-лет экспозиции соответственно).

Применение комбинации вилдаглиптин/метформин у пациентов с нарушением функции почек требует особого внимания к дозированию и мониторингу лечения. Вилдаглиптин выводится почками на 85%, при этом основной метаболит фармакологически неактивен [15]. При умеренной почечной недостаточности (скорость

Рекомендации по дозированию действующих веществ фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина в зависимости от функции почек [4]
Dosage recommendations for the active substances of the fixed combination of vildagliptin and metformin depending on renal function [4]

СКФ, мл/мин	Метформин	Вилдаглиптин
60–89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. При снижении функции почек может потребоваться уменьшение дозы	Максимальная суточная доза составляет 100 мг
45–59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза не должна превышать 1000 мг	Максимальная суточная доза составляет 50 мг
30–44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза не должна превышать 500 мг	
<30	Метформин противопоказан	

Примечание: СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

клубочковой фильтрации (СКФ) 30–50 мл/мин/1,73 м²) экспозиция вилдаглиптина увеличивается в 2 раза, при тяжелой (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) – в 4 раза. Регуляторные ограничения по дозированию метформина в связи с почечной патологией в основном связаны с риском развития лактоацидоза и в последние годы стали более либеральными. Если ранее применение этого ЛС было не рекомендовано при СКФ < 60 мл/мин, то в настоящее время при умеренных нарушениях функции почек (СКФ 30–60 мл/мин) применение метформина возможно в сниженной дозе, а при СКФ < 30 мл/мин – противопоказано. Важно, что применение комбинации, как правило, возможно при возрастном снижении функции почек, а при ее грубом нарушении вследствие заболеваний разработаны подходы к коррекции режима дозирования. Эти ориентиры отражены в режиме дозирования вилдаглиптина и метформина в виде ФК (см. таблицу) [4].

Назначение как вилдаглиптина, так и метформина пациентам с заболеваниями печени требует осторожности. В настоящее время применение ФК вилдаглиптин/метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением трансаминаз печени (АЛТ или АСТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы до начала лечения [4]. В то же время вызывает большой интерес потенциал этой комбинации в коррекции стеатоза печени как важного компонента метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью и СД 2-го типа. Недавнее исследование сравнило эффекты вилдаглиптина и метформина на стеатоз печени у 246 пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа. Оба препарата показали сравнимое положительное влияние на показатели стеатоза печени по данным ультразвукового исследования и индекса стеатоза печени [18]. Это стимулирует дальнейшее изучение лечебно-профилактических эффектов комбинации этих ЛС, в том числе долгосрочных, при метаболически опосредованной жировой болезни печени.

Влияние комбинации на сердечно-сосудистые факторы риска и прогноз

Evans и соавт. проанализировали данные из всех доступных двойных слепых РКИ монотерапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 1 или 2 раза в день ранее не леченных пациентов с СД 2-го типа. К 24-й неделе лечения было показано снижение от исходного уровня систолического артериального давления (АД) (с 132,5±0,32 до 129,8±0,34 мм рт. ст.; p<0,0001), диастолического АД (с 81,2±0,18 до 79,6±0,19 мм рт. ст.; p<0,0001),

триглицеридов натошак (с $2,00 \pm 0,02$ до $1,80 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (с $0,90 \pm 0,01$ до $0,83 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (с $3,17 \pm 0,02$ до $3,04 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$), а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности увеличился (с $1,19 \pm 0,01$ до $1,22 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$). При этом масса тела снизилась на $0,48 \pm 0,08$ кг ($p < 0,001$) [19]. Сочетанное применение вилдаглиптина и метформина приводит к усилению этих благоприятных тенденций в коррекции ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Среди возможных механизмов наблюдаемых антигипертензивного и гиполипидемического эффектов называют улучшение эндотелиальной функции и усиление прямого вазодилатирующего действия инкретинов, подавление воспалительных реакций и уменьшение окислительного стресса с интегральным уменьшением степени инсулинорезистентности [20–22].

В то же время широко известен тот факт, что в специально спланированных РКИ по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы не было продемонстрировано их значимого снижения, на основании чего делается кардинальный вывод о неспособности этой группы препаратов положительно влиять на сердечно-сосудистый прогноз. Заметим, что эти исследования выполнялись разработчиками ингибиторов ДПП-4 в соответствии с регуляторными требованиями подтвердить кардиобезопасность этих препаратов (что и было выполнено), поскольку в тот период эта проблема остро стояла в отношении производных сульфонилмочевины [13]. Исследования не обладали достаточной мощностью для достоверного выявления превосходства ингибиторов ДПП-4 в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В последнее время подвергается сомнениям и степень полезности в этом отношении метформина, впервые показанная в известном исследовании UKPDS у пациентов с недавно выявленным СД 2-го типа и избытком массы тела [23].

В связи с вышеизложенным, важными представляются результаты последнего мета-анализа Nasan и соавт., включившего 27 исследований (2012–2024 гг.) с 1 505 821 участником, в которых оценивались сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с СД 2-го типа, получающих ингибиторы ДПП-4 в сочетании с метформином по сравнению с применением препаратов – производных сульфонилмочевины в сочетании с метформином [24]. Метаанализ выявил значительно более низкий риск как серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($OR=0,79$; 95% ДИ: 0,73; 0,84), так и смертности от всех причин ($OR=0,79$; 95% ДИ: 0,71; 0,88) у пациентов, получавших лечение ингибиторами ДПП-4 + метформином, по сравнению с пациентами, получавшими лечение производными сульфонилмочевины + метформином [24]. Эти результаты перекликаются с более ранней работой McInnes и соавт., в которой было выявлено значимое снижение относительного риска (на 37%) проспективно оцененных крупных неблагоприятных сердечных событий (включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистую смерть) при применении вилдаглиптина по сравнению с препаратами сравнения у молодых пациентов (<65 лет) с СД 2-го типа, в то время как у пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) риск был аналогичным [25]. Было постулировано, что положительное влияние вилдаглиптина на АД, холестерин липопротеинов низкой плотности, риск гипогликемии и массу тела объясняет снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с СД 2-го типа [26]. Итак, в настоящее время показано, что сочетанное применение

вилдаглиптина и метформина оказывает статистически и клинически значимое положительное влияние как на сердечно-сосудистые факторы риска, так и на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [24].

Доказательная база раннего применения комбинации: исследование VERIFY

Клинические предпосылки для ранней комбинированной терапии СД 2-го типа предоставила концепция legacy effect – долгосрочного положительного влияния на развитие диабетических осложнений раннего достижения оптимального гликемического контроля у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что интенсивный гликемический контроль в первые годы после диагностики заболевания приводит к долгосрочному снижению риска микро- и макрососудистых осложнений [27].

Ранняя интенсификация терапии и скорейшее достижение устойчивого гликемического контроля имеют решающее значение для предотвращения диабетических осложнений. Однако практика ступенчатой терапии, начинающейся с монотерапии, часто приводит к клинической инерции – задержке интенсификации лечения при недостаточном гликемическом контроле, что сопровождается повреждающим действием гипергликемии.

Исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmin In earLY type 2 diabetes) представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 254 центрах 34 стран с участием 2001 пациента с СД 2-го типа, за которыми наблюдали в течение 5 лет с 3 периодами лечения. Исследование было специально разработано для оценки преимуществ ранней комбинированной терапии по сравнению с традиционным пошаговым подходом [28]. Основными критериями включения были возраст 18–70 лет; СД 2-го типа, диагностированный в течение 2 лет; HbA1c 6,5–7,5%; индекс массы тела (ИМТ) 22–40 кг/м². Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу ранней комбинированной терапии (вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день + метформин 1000–2000 мг в день); группу пошагового лечения (метформин 1000–2000 мг в день с последующим добавлением вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день при неэффективности монотерапии). Первичной конечной точкой служило время до первой неэффективности лечения (HbA1c ≥ 7,0% при 2 последовательных визитах с интервалом 13 недель) (рис. 1).

Исследование VERIFY продемонстрировало значительные преимущества ранней комбинированной терапии у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа. Стартовая комбинация этих препаратов достоверно увеличила время до первой неэффективности лечения, снижая частоту потери гликемического контроля с 62,1% в группе последовательного добавления вилдаглиптина к метформину до 43,6% в группе ранней комбинации за 5 лет наблюдения. Медиана времени до неэффективности составила 36,1 месяца в группе стандартной терапии и более 61,9 месяца в группе ранней комбинации (ОР=0,51; 95% ДИ: 0,45; 0,58) (рис. 2). Кроме того, анализ времени до второй неэффективности лечения уже на фоне комбинированной терапии всех участников исследования продемонстрировал преимущество раннего назначения комбинации: ОР повторной неэффективности составило 0,74 (95% ДИ: 0,63; 0,86) в пользу ранней комбинированной терапии. Оба подхода продемонстрировали сходный профиль безопасности без новых сигналов безопасности. Частота гипогликемий была низкой в обеих группах (1,3 против 0,9%), случаи панкреатита – редкими (0,4 против 0,3%).

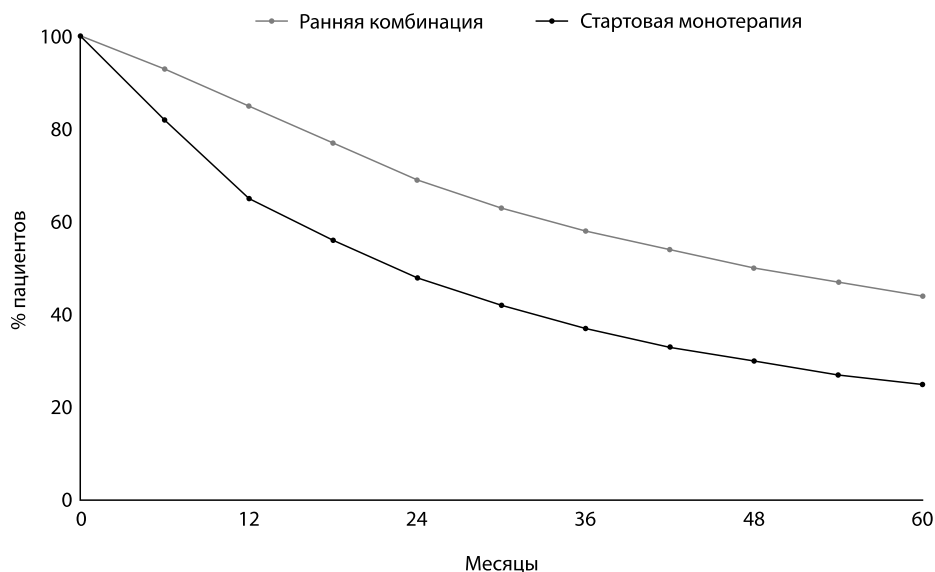


Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера: время до неэффективности лечения в исследовании VERIFY
Fig. 1. Kaplan – Meier curves: time to treatment failure in the VERIFY study

Исследование VERIFY стало первым крупномасштабным исследованием, продемонстрировавшим превосходство ранней комбинированной терапии над традиционным пошаговым подходом у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа. Ранняя комбинация метформина и вилдаглиптина приводит к снижению на 49% риска неэффективности лечения и значительно увеличивает время до потери гликемического контроля. Стратегия ранней комбинированной терапии обеспечивает более длительный эффект (контроль гликемии) по сравнению со стандартным ступенчатым подходом, что делает концепцию проактивной интенсификации терапии на ранних стадиях СД 2-го типа полезной и обоснованной.

Место комбинации вилдаглиптина и метформина в современных клинических рекомендациях

После публикации результатов исследования VERIFY следует ожидать пересмотра клинических рекомендаций в пользу более раннего назначения комбинированной терапии у пациентов с СД 2-го типа не только с исходно высоким HbA1c. Так, в Стандартах оказания медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации (ADA Standards of Care in Diabetes 2025) специально указывается (Рекомендация 9.9), что ранняя комбинированная терапия может рассматриваться на старте лечения для сокращения времени достижения индивидуальных целевых показателей (уровень доказательности A) [29]. Однако более конкретные рекомендации относительно выбора стартовых комбинаций не приводятся. Европейские рекомендации делают акцент на необходимости ранней комбинированной терапии у молодых пациентов (<40 лет) независимо от HbA1c, прямо цитируя результаты

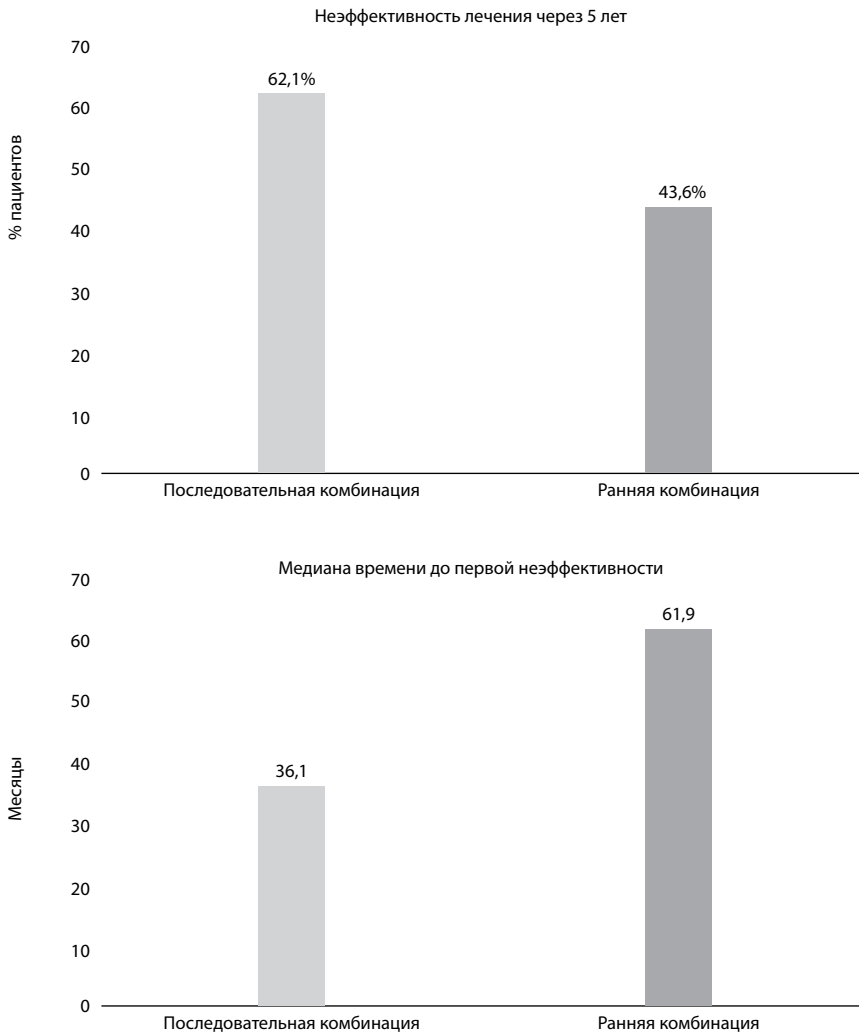


Рис. 2. Основные результаты исследования VERIFY: преимущества ранней комбинированной терапии вилдаглиптином+метформином по сравнению с монотерапией метформином
Fig. 2. Key findings from the VERIFY study: benefits of early combination therapy with vildagliptin+metformin compared with metformin monotherapy

РКИ VERIFY [30]. Как американские, так и европейские клинические рекомендации сосредоточены на приоритетном первичном выборе препаратов в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска, уровня гликемии, массы тела [29, 30]. Меньше конкретики имеется в отношении выбора второго и третьего препарата в схеме лечения, прежде всего при недостаточном контроле гликемии. Вопросы полипрагмазии и приверженности пациентов фармакотерапии в контексте приоритетности

выбора схемы лечения не рассматриваются. Хотя важность учета физической и ценовой доступности препаратов декларируется, понятно, что эти вопросы могут быть рассмотрены только на уровне конкретной страны. Таким образом, современные американские и европейские клинические руководства представляют несомненный научно-практический интерес, однако не могут служить готовым руководством к действию без адаптации к национальным реалиям.

Примером такого национального руководства применительно к реалиям Российской Федерации (наиболее близким, хотя и не идентичным реалиям Республики Беларусь) являются рекомендации (далее – Алгоритмы) по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с СД, подготовленные Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии Министерства здравоохранения России и Российской ассоциацией эндокринологов [31]. Согласно данным Алгоритмам, при HbA1c, превышающем целевой на 1,0–2,5%, «следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию двух сахароснижающих препаратов (в некоторых случаях, возможно, и трех). Предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий». При менее высоких уровнях гликированного гемоглобина возможна монотерапия (в большинстве случаев метформин). В последней версии Алгоритмов (2025 г.) усилены позиции ранней комбинированной терапии: «у пациентов в дебюте СД 2-го типа без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c (на примере назначения комбинации препарата ингибитора ДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 в исследовании VERIFY)» [31]. Таким образом, данные российские рекомендации 2025 г. отражают эволюцию взглядов на терапию СД 2-го типа в сторону более активного первоочередного использования комбинированной терапии, при этом ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином рассматриваются как доказанно эффективный и безопасный вариант такого подхода, особенно у пациентов без установленных сердечно-сосудистых или почечных заболеваний.

Клинико-фармакологические преимущества фиксированной комбинации по сравнению со свободным комбинированием вилдаглиптина и метформина

ФК вилдаглиптин/метформин была впервые зарегистрирована в большинстве европейских стран в 2008–2009 гг. [32]. Заметим, что условиями регистрации любой ФК являются успешные исследования биоэквивалентности, в которых должно быть продемонстрировано, что фармакокинетические профили компонентов ФК соответствуют таковым при применении монопрепаратов [33]. Прием ФК обеспечивает одновременное поступление обоих препаратов в системную циркуляцию, что может способствовать более предсказуемому фармакологическому эффекту по сравнению с раздельным приемом препаратов в разное время. Производство ФК в рамках единого технологического процесса обеспечивает унифицированный контроль качества и стабильности препарата по сравнению с одновременным приемом отдельных препаратов разных производителей.

ФК метформина с ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином представляет собой рациональное решение по оптимизации терапии СД 2-го типа и имеет несколько важных

клинических преимуществ перед свободной комбинацией отдельных препаратов. Основным преимуществом ФК является упрощение режима фармакотерапии. Вместо приема 4 таблеток в день (2 таблетки вилдаглиптина + 2 таблетки метформина) пациент принимает 2 таблетки ФК, что, очевидно, способствует приверженности лечению. Очень низкий риск гипогликемий при применении данной комбинации и в целом ее хорошая переносимость также вносят вклад в возможность длительного систематического применения ФК пациентами. Важно, что приверженность пациентов и результаты лечения тесно связаны. Так, в крупном когортном исследовании реальной клинической практики в Великобритании было показано, что улучшение приверженности на 10% было связано с изменениями HbA1c на $-0,09\%$ для монотерапии, $-0,09\%$ для двойной терапии и $-0,21\%$ для тройной терапии [34]. ФК вилдаглиптин/метформин может также способствовать преодолению терапевтической инерции врача. Многочисленные исследования подтверждают ее широкую распространенность, выражающуюся в задержке интенсификации терапии при СД 2-го типа, что приводит к ухудшению долгосрочных исходов [35]. Среди возможных причин терапевтической инерции можно отметить боязнь избыточного эффекта (гипогликемии) у врачей и пациентов, опасения относительно увеличения массы тела, представления врача о сложности титрации дозы и низкой приверженности приему лекарств у пациента. Все эти опасения не имеют объективных оснований при применении ФК вилдаглиптин/метформин.

Фармакоэкономическая эффективность внедрения ФК в лечение СД 2-го типа заслуживает отдельного рассмотрения. При этом следует учитывать, что стоимость приобретения в розничной сети ФК обычно на 15–25% ниже стоимости отдельных препаратов того же производителя в эквивалентных дозах. Улучшение приверженности лечению при использовании ФК может приводить к снижению затрат за счет уменьшения времени врачебных консультаций, снижения частоты госпитализаций, а в долгосрочной перспективе – за счет отсрочки развития диабетических осложнений и снижения смертности. Эти факторы требуют оценки в специальных фармакоэкономических исследованиях в реалиях системы здравоохранения Республики Беларусь, которые пока ожидают своего проведения.

Результаты применения фиксированной комбинации в реальной клинической практике: наблюдательная программа «ВИЛ-ДА!»

Наблюдательная программа «ВИЛ-ДА!» представляла собой масштабное многоцентровое исследование, проведенное в 34 городах Российской Федерации и включившее 2968 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа [36]. Основной целью программы было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом Агарт[®]Мет (ФК вилдаглиптина 50 мг + метформина 1000 мг) в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Период наблюдения составил 6 месяцев с контрольными визитами через 3 и 6 месяцев терапии. Демографические характеристики когорты были репрезентативными: 1492 мужчины (50,3%) среднего возраста $54,8 \pm 7,91$ года и 1476 женщин (49,7%) среднего возраста $55,9 \pm 7,85$ года, т. е. большинство участников принадлежали к средней возрастной группе.

Первичным критерием эффективности служила доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$. Результаты продемонстрировали выраженную эффективность стартовой комбинированной терапии уже на раннем этапе наблюдения.

Через 3 месяца лечения 58,7% пациентов достигли целевых значений HbA1c, а к концу 6-месячного периода этот показатель увеличился до 76,4% (рис. 3). Среднее снижение уровня HbA1c составило 0,88% за 6 месяцев – с исходного уровня 7,5 (ДИ: 7,0; 8,0)% до 6,7 (ДИ: 6,3; 7,0)% на финальном визите. Максимально выраженными оказались результаты у пациентов с высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина: в подгруппе пациентов с исходным HbA1c >8,5% среднее снижение составило 2,13%. Одновременно наблюдалось значительное сокращение доли пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем: процент пациентов с HbA1c >8,5% снизился с 13,1% на исходном визите до 0,4% через 6 месяцев наблюдения.

Параллельно с улучшением показателей HbA1c отмечалась положительная динамика уровня глюкозы плазмы натощак. Снижение составило 1,4 ммоль/л за период наблюдения – с 7,9 (ДИ: 7,2; 8,9) ммоль/л до 6,5 (ДИ: 6,0; 7,0) ммоль/л. Доля пациентов, достигших целевого уровня глюкозы натощак <7,0 ммоль/л, увеличилась с 19,0% на исходном визите до 82,4% через 6 месяцев терапии. Анализ возрастных подгрупп выявил, что эффективность ранней комбинированной терапии была наиболее выражена у более молодых пациентов. Доля достигших целевого HbA1c <7,0% через 6 месяцев составила 83,0% среди пациентов моложе 50 лет, 74,7% – в возрасте 50–65 лет и 68,8% – у пациентов старше 65 лет. Эти данные подтверждают обоснованность стратегии раннего интенсивного вмешательства в первую очередь у молодых пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа.

Программа «ВИЛ-ДА!» продемонстрировала множественные положительные эффекты ФК вилдаглиптина и метформина, выходящие за рамки гликемического контроля (рис. 4). Терапия сопровождалась статистически значимым снижением массы

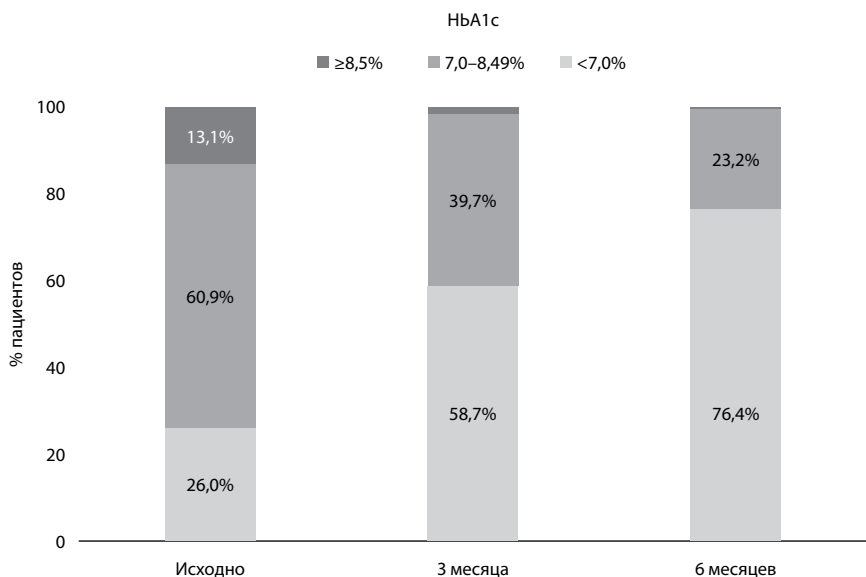


Рис. 3. Динамика достижения целевых уровней HbA1c в исследовании «ВИЛ-ДА!»
Fig. 3. Dynamics of achieving target HbA1c levels in the VIL-DA! study

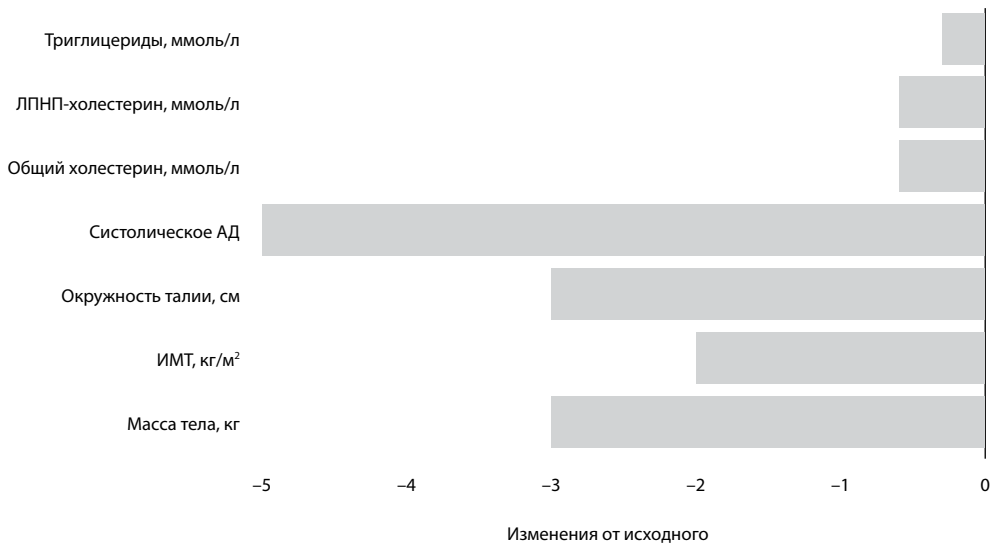


Рис. 4. Дополнительные клинические эффекты фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин в наблюдательной программе «ВИЛ-ДА!»
Fig. 4. Additional clinical effects of the fixed-dose combination vildagliptin/metformin in the observational VIL-DA! study

тела на 3 кг, индекса массы тела на 6,3% и окружности талии на 3 см через 6 месяцев наблюдения. Эти изменения особенно важны с учетом высокой распространенности ожирения при СД 2-го типа – 25,9% участников исследования имели ожирение. Кардиоваскулярные эффекты терапии проявились в виде снижения систолического АД на 5 мм рт. ст. через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем, что представляет особую ценность, учитывая, что 59,4% пациентов имели АГ. Улучшение липидного профиля характеризовалось статистически значимым снижением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Противовоспалительный эффект проявился в снижении уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 33% – с 3,0 (ДИ: 1,1; 5,0) до 2,0 (ДИ: 1,0; 4,0) мг/л.

Программа «ВИЛ-ДА!» продемонстрировала отличный профиль безопасности ФК вилдаглиптина и метформина. Частота нежелательных явлений была крайне низкой: 0,8% через 3 месяца и 0,5% через 6 месяцев наблюдения. Мониторинг функции печени и почек не выявил клинически значимых изменений уровней креатинина и трансаминаз.

На этом фоне программа «ВИЛ-ДА!» продемонстрировала исключительно высокие показатели приверженности терапии. Через 3 месяца наблюдения 95,8% пациентов показали очень высокий уровень приверженности (>90% принятых таблеток) и 4,2% – высокий уровень (70–90%). К концу периода наблюдения эти показатели составили 96,5 и 3,5% соответственно. Столь высокие показатели приверженности, несомненно, способствовали достижению указанных результатов по гликемическому контролю и дополнительным клиническим эффектам.

В целом результаты программы «ВИЛ-ДА!» согласуются с результатами РКИ VERIFY и представляют убедительные доказательства эффективности стратегии ранней комбинированной терапии СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики. Множественные положительные эффекты терапии демонстрируют комплексное воздействие на кардиометаболические факторы риска. Это особенно важно в контексте современного понимания СД2 как многофакторного заболевания, требующего комплексного терапевтического подхода. Программа также подтвердила, что доступность качественных генерических препаратов – ФК сахароснижающих средств, таких как Агарт[®]Мет, значительно расширяет возможности использования комбинированной терапии в реальной клинической практике.

Место фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина в современных алгоритмах ведения пациентов с СД 2-го типа

Будущее диабетологии, вероятно, лежит в области прецизионной медицины, где выбор терапии будет основываться на индивидуальном генотипе и гликемическом фенотипе, а также наличии и выраженности сопутствующих заболеваний с обязательным рассмотрением предпочтений пациентов. Но уже сегодня в различных согласованных экспертными профессиональными сообществами рекомендациях имеет место дифференцированный подход к выбору первого (приоритетного) сахароснижающего средства в зависимости от преобладающего фенотипа и цели лечения: приоритета воздействия на ту или иную сердечно-сосудистую или почечную патологию либо приоритета контроля гликемии и массы тела [29–31]. Нам представляется, что эта дихотомия является несколько искусственной, хотя понятно, что этот подход является драйвером внедрения в практику новых групп сахароснижающих средств, продемонстрировавших наиболее выраженное позитивное влияние на сердечно-сосудистые и почечные осложнения, – агонистов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2. Первые являются также самыми эффективными средствами для снижения массы тела и наиболее дорогостоящими среди современных средств для лечения СД. Ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) на наших глазах совершили уникальное репозиционирование: разработанные как сахароснижающие средства, они вошли в когорту базовых средств для лечения всех вариантов хронической сердечной недостаточности, а также хронической болезни почек. Позитивные результаты РКИ, изучавших эффективность ингибиторов НГЛТ-2 при этих патологических состояниях, впечатляют, что не отменяет, а делает насущно необходимым уточнение вторичных (внепочечных) механизмов их действия. Долгосрочная эффективность и безопасность этих новых классов ЛС нуждается в дальнейшем уточнении.

В Республике Беларусь базовым препаратом для старта терапии СД 2-го типа является метформин [37]. Мы пока не видим достаточных оснований (ни клинических, ни экономических) для ревизии этой позиции. Действующие стандарты предписывают проводить стартовую терапию 2 препаратами при исходном HbA1c 7,6% и более, иных оснований для старта с комбинации не приводится. Указывается, что «комбинированная глюкозоснижающая терапия назначается при недостижении на фоне монотерапии индивидуальных целевых показателей компенсации углеводного обмена» [37]. Сроки интенсификации пероральной фармакотерапии не приводятся, однако логично полагать, что период оценки эффективности фармакотерапии и ее пересмотра составляет 3 месяца, когда предписывается проводить контроль HbA1c

на предмет достижения индивидуального целевого уровня. Отметим, что в одобренной регуляторным органом общей характеристике лекарственного препарата Агарт[®]Мет (ФК вилдаглиптин/метформин) одним из показаний для клинического применения является начальная терапия у пациентов с СД 2-го типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии [4].

С учетом вышеизложенного и реалий фармацевтического рынка Республики Беларусь алгоритм первичного выбора схемы сахароснижающей терапии может иметь следующий вид (рис. 5). После верификации диагноза СД 2-го типа следует учесть возраст пациента и сопутствующие заболевания, оценить уровень HbA1c и риск гипогликемий. При HbA1c \geq 7,6% следует рассмотреть вариант двухкомпонентной

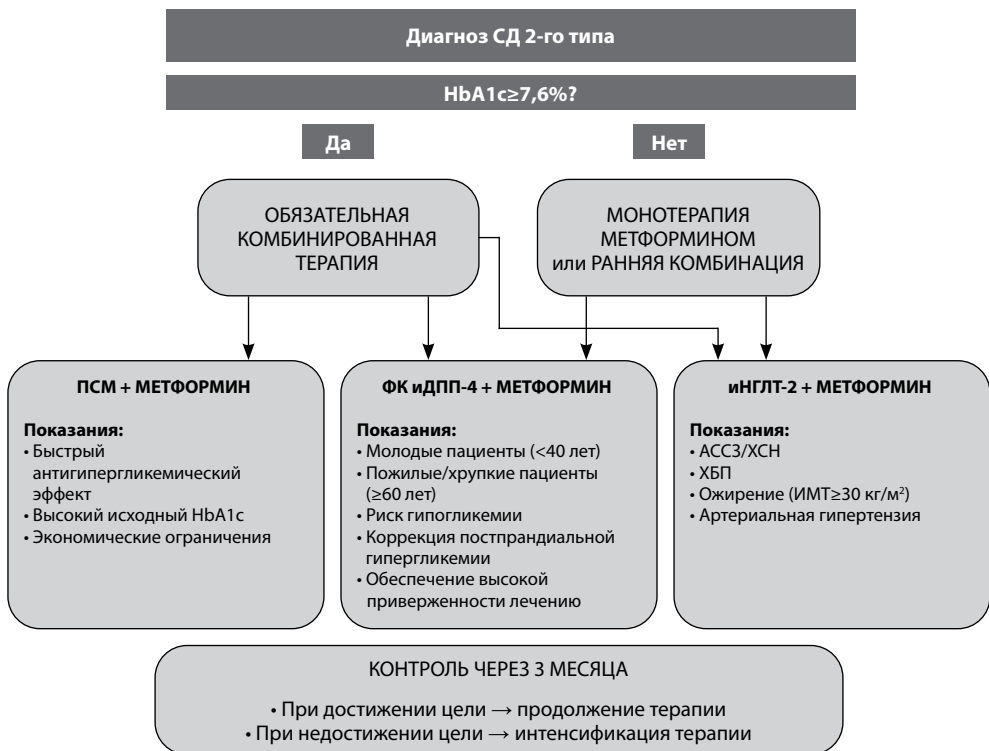


Рис. 5. Алгоритм выбора схемы сахароснижающей терапии впервые выявленного СД 2-го типа: СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПСМ – производные сульфонилмочевины; ФК – фиксированная комбинация; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела

Fig. 5. Algorithm for selecting a hypoglycemic therapy regimen for newly diagnosed type 2 diabetes: DM – diabetes mellitus; HbA1c – glycated hemoglobin; SUD – sulfonyleurea derivatives; FC – fixed combination; DPP-4 inhibitors – dipeptidylpeptidase type 4 inhibitors; SGLT-2 inhibitors – sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; BMI – body mass index

сахароснижающей терапии (в средних дозах) и выбрать 1 из 3 реально возможных комбинаций с метформином. При более низких величинах гликированного гемоглобина может быть назначена стартовая монотерапия метформином либо стартовая комбинация с ингибитором ДПП-4 или ингибитором НГЛТ-2, но не производным сульфонилмочевины ввиду максимального риска гипогликемий. Основные факторы выбора конкретной комбинации приведены на рис. 5 и вытекают из предшествующего изложения. Полагаем, что для ранней комбинации необходимо использовать именно ФК ингибитора ДПП-4 и метформина как имеющую регуляторное одобрение, позволяющую снизить фармацевтическое бремя для пациента и обеспечить его максимальную приверженность долгосрочной фармакотерапии. По тем же соображениям приветствовали бы скорейшую доступность на фармацевтическом рынке ФК метформина и ингибитора НГЛТ-2. Алгоритм предусматривает систематическую оценку эффективности и безопасности лечения каждые 3 месяца до достижения целевого уровня гликированного гемоглобина. При необходимости интенсификации лечения могут быть рассмотрены повышение суточных доз используемых препаратов (в пределах, рекомендуемых общей характеристикой лекарственного препарата) либо присоединение третьего компонента фармакотерапии. Можно рассчитывать на синергию комбинации метформина + ингибитора ДПП-4 + ингибитора НГЛТ-2 в отношении как антигипергликемического эффекта без дополнительного риска гипогликемий, так и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФК вилдаглиптина и метформина представляет собой рационально обоснованную терапевтическую стратегию, объединяющую комплементарные механизмы действия 2 ЛС для достижения оптимального гликемического контроля и профилактики осложнений при СД 2-го типа. В РКИ и исследованиях реальной клинической практики убедительно продемонстрирована как клиническая польза сочетанного использования вилдаглиптина и метформина, так и целесообразность раннего применения такой комбинации, включая стартовую терапию заболевания. Объединение 2 компонентов лечения в одной лекарственной форме обеспечивает максимальную приверженность пациентов долгосрочной плановой фармакотерапии и способствует полной реализации лечебных и профилактических эффектов.

Мы являемся свидетелями и участниками пересмотра парадигмы выбора терапии СД 2-го типа с переходом от монотерапии к ФК 2 (а в будущем – и 3) ЛС. Успех этого подхода в области лечения АГ не оставляет сомнений в его успешности и в диабетологии, что является лишь вопросом времени и развития фармацевтического производства. На этом пути важна информированность медицинского сообщества о реальном прогрессе в этом вопросе, а также разработка и внедрение локальных алгоритмов принятия клинических решений с активным использованием возможностей ФК в лечении СД 2-го типа, чему посвящено настоящее сообщение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zaccardi F, Webb D.R., Yates T., et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92(1084):63–69.
2. Bianchi C., Daniele G., Dardano A., et al. Early combination therapy with oral glucose-lowering agents in type 2 diabetes. *Drugs*. 2017;77(3):247–264.
3. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071.
4. General characteristics of the medicinal product Agarta®Met. Unified register of registered medicinal products of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/64c77236fb44f11ec448de2e>.
5. Golubev S. Vildagliptin: benchmarks of rational prescribing for a busy general practitioner. *Recipe*. 2024;27(2):232–246. (in Russian)
6. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(Suppl 1):5–21.
7. Du Y., Zhu Y.-J., Zhou Y.-X., et al. Metformin in therapeutic applications in human diseases: its mechanism of action and clinical study. *Mol Biomed*. 2022;3(1):41.
8. Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600–9.
9. Wiciński M., Górski K., Wódkiewicz E., et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. Focus on atherogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2275.
10. Bosi E., Camisasca R. P., Collober C., et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890–5.
11. Blüher M., Kurz I., Dannenmaier S., et al. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVL-study. *World J Diabetes*. 2012;3(9):161–9.
12. 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):2802–2817.
13. Makrilakis K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2720.
14. Cavalot F., Pagliarino A., Valle M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2237–43.
15. Sidorov A.V. Clinical pharmacology of dipeptidylpeptidase 4 inhibitors: comparative review. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (in Russian)
16. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *N Engl J Med*. 2022;387:1063–74.
17. Schweizer A., Dejager S., Foley J. E., et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(1):55–64.
18. Mohamed A. S., Ahmad H.M., Sharawy M.A., et al. The effect of vildagliptin versus metformin on hepatic steatosis in type 2 diabetic patients: a randomized controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25:94.
19. Evans M., Schweizer A., Foley J.E. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in $>2,000$ previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:337–40.
20. Zhang J., Chen Q., Zhong J. DPP-4 inhibitors as potential candidates for antihypertensive therapy: improving vascular inflammation and assisting the action of traditional antihypertensive drugs. *Front Immunol*. 2019;10:1050.
21. Younis A., Eskenazi D., Goldkorn R. The addition of vildagliptin to metformin prevents the elevation of interleukin 1 β in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a prospective, randomized, open-label study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):69.
22. Fisman E.Z., Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;29:14–129.
23. Group UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
24. Hasan R., Chugava U.Y., Mohammadian M., et al. Cardiovascular and mortality outcomes of DPP-4 inhibitors vs. sulfonylureas as metformin add-on therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(5):e0321032.
25. McInnes G., Evans M., Del Prato S., et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085–92.
26. Evans M., Kozlovski P., Paldánus P.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(1):27–36.
27. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
28. Matthews D.R., Paldánus P.M., Proot P. 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.
29. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S1–S32.
30. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786.
31. Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Y., eds. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 12 issue. Moscow; 2025. (in Russian)
32. Tahrani A.A., Piya M.K., Barnett A.H. Drug evaluation: vildagliptin-metformin single-tablet combination. *Adv Ther*. 2009;26(2):138–154.
33. Chitnis S.D., Han Y., Yamaguchi M. Population pharmacokinetic modeling and noncompartmental analysis demonstrated bioequivalence between metformin component of metformin/vildagliptin fixed-dose combination products and metformin immediate-release tablet sourced from various countries. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(1):40–51.
34. Gordon J., McEwan P., Idris I., et al. Treatment choice, medication adherence and glycemic efficacy in people with type 2 diabetes: a UK clinical practice database study. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6:e000512.
35. Khunti S., Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:1–11.
36. Ametov A.S., Petunina N.A., Karonova T.L., Martirosian N.S. Efficacy and safety of vildagliptin and metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: results of the observational program "VIL-DA!". *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2025;14(1):7–17. (in Russian)
37. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus (adult population)". Approved by Resolution No. 85 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 21, 2021. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/endokrinologiya-narusheniya-obmena-veshchestv.php>.