

Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформином: систематический обзор

Н.А. Петунина¹, Н.С. Мартиросян¹, Ф.В. Валеева²

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Цели проведения работы и научная новизна:

Ответ на вопрос, присутствует ли достоверная связь между интенсивным снижением концентрации глюкозы крови и риском сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) до сих пор остается предметом обширной дискуссии в международных научных кругах, а, учитывая достигнутые результаты последних крупнейших исследований ИНГЛТ-2 и арГПП1 - даже слабой. Стоит учитывать, что ряд сахароснижающих препаратов, как было показано ранее в больших международных исследованиях, увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, и интенсивное снижение гликемии может быть связано с увеличением риска макрососудистых событий и сердечно-сосудистой смертности у отдельных категорий пациентов, в первую очередь с высоким риском гипогликемии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — это новый класс антидиабетических лекарственных средств с превосходным профилем безопасности, устойчивым сахароснижающим эффектом и наличием ряда преимуществ, реализующихся через инкретин-направленное действие. Несмотря на результаты крупнейших РКИ сердечно-сосудистой безопасности, показавших безопасность иДПП-4 при отсутствии дополнительных преимуществ в улучшении прогноза и нейтральном влиянии класса на сердечно-сосудистые исходы, сравнимое с группой плацебо, нельзя с полной уверенностью отрицать саму возможность выявления профилактического действия иДПП-4 у отдельных категорий пациентов с СД2 в перспективе. На основе новых данных субанализов исследования EXAMINE проведён систематический обзор исследований иДПП-4 для оценки сердечно-сосудистой безопасности и эффективности иДПП-4 в двух подгруппах: у пациентов с сохранной функцией почек или начальной стадией ХБП (СКФ >60) без альбуминурии, а также в субпопуляции пациентов, которые использовали метформин в качестве базовой терапии СД2 при и получали иДПП-4 в дополнении к метформину при включение в исследование.

Материалы и методы

Проведен систематический обзор клинических исследований, в которых оценивали влияние терапии сахарного диабета (СД) 2 типа с использованием ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) на сердечно-сосудистые исходы в двух субпопуляциях пациентов:

- Пациентов с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
- Пациентов, получающих в качестве базисной терапии СД2 метформин.

Поиск исследований выполнен в базе Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здоровья США PubMed. Критерии включения исследований в обзор приведены в Таблице 1. Ключевые фразы, использованные для проведения поиска, а также результаты общей выдачи отражены в Таблице 2. Поиск проводили без ограничений по дате публикации.

Таблица 1. Результаты литературного поиска в базе данных PubMed

Дизайн исследования	Исследуемые вмешательства	Терапия сравнения
Рандомизированное контролируемое исследование	Алоглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Вилдаглиптин Ситаглиптин	Плацебо или активная терапия

	Гемиглиптин Анаглиптин Тенелиглиптин Трелаглиптин Омариглиптин Эвоглиптин Госоглиптин	
Исследуемая популяция		
Анализ в подгруппах пациентов по уровню скорости клубочковой фильтрации		
Метформин в качестве базисной терапии		
Оцениваемые конечные точки		
Композитные конечные точки MACE Смерть от сердечно-сосудистых причин Нефатальный острый инфаркт миокарда Нефатальный инсульт		

Примечания: MACE – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event).

Поисковый запрос	Число результатов	Дата запроса
(alogliptin) AND (cardiovascular outcome)	131	09.12.2021
(linagliptin) AND (cardiovascular outcome)	107	09.12.2021
(linagliptin) AND (metformin)	222	09.12.2021
(vildagliptin) AND (cardiovascular outcome)	73	09.12.2021
(vildagliptin) AND (metformin)	385	09.12.2021
(saxagliptin) AND (cardiovascular outcome)	187	09.12.2021
(saxagliptin) AND (metformin)	281	09.12.2021
(sitagliptin) AND (metformin)	800	09.12.2021
(sitagliptin) AND (cardiovascular outcome)	272	09.12.2021
(gemigliptin) AND (cardiovascular outcome)	4	09.12.2021
(gemigliptin) AND (metformin)	25	09.12.2021
(anagliptin) AND (cardiovascular outcome)	0	09.12.2021
(anagliptin) AND (metformin)	9	09.12.2021
(teneligliptin) AND (cardiovascular outcome)	11	09.12.2021
(teneligliptin) AND (metformin)	36	09.12.2021
(trelagliptin) AND (cardiovascular outcome)	3	09.12.2021
(trelagliptin) AND (metformin)	3	09.12.2021
(omargliptin) AND (cardiovascular outcome)	4	09.12.2021
(omargliptin) AND (metformin)	12	09.12.2021
(evogliptin) AND (cardiovascular outcome)	3	09.12.2021
(evogliptin) AND (metformin)	12	09.12.2021
(gosogliptin) AND (cardiovascular outcome)	0	09.12.2021
(gosogliptin) AND (metformin)	4	09.12.2021

Результаты

Критериям поиска соответствовали исследования алоглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и линаглиптина. Другие публикации исключили из обзора по причине несоответствия критериям включения по дизайну, оцениваемым параметрам или отсутствия данных в подгруппах интереса.

Сердечно-сосудистые исходы в зависимости от функции почек

Оценку влияния нормальной и нарушенной функции почек на сердечно-сосудистые исходы при терапии ингибиторами ДПП-4 проводили для алоглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и линаглиптина. Данные о дизайне исследований и субанализов и исходных характеристиках пациентов включены в Таблицы 3 и 4.

Таблица 3. Дизайн исследований, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы						
Исследование	Исследуемая популяция	Подгруппы рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Исследуемый препарат	Доза (мг/сут)	Контроль	Конечные точки
Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)	Пациенты с СД2 ОКС за 15–90 дней до рандомизации HbA1c 6,5–11% (7–11 на фоне терапии инсулином)	≥ 60* 30 – < 60 < 30	Алоглиптин в дополнение к стандартной терапии	25 12,5 6,25	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная МАСЕ ВКТ: Компоненты композитной точки
Perkovic et al. (2020) CARMELIN A (2)	Пациенты с СД2 HbA1c 6,5–10% Высокий риск ХБП и МАСЕ	> 60 ≥ 45 – < 60 ≥ 30 – < 45 < 30	Линаглиптин в дополнение к стандартной терапии	5	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная МАСЕ† ВКТ: отдельные компоненты ПКТ
Udell et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)	Пациенты с СД2 Умеренный или высокий риск ХБП и МАСЕ	> 50 30–50 < 30	Саксаглиптин в дополнение к стандартной терапии	5 2,5	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная МАСЕ ВКТ: Компоненты ПКТ Госпитализация по поводу ХСН Коронарная реваскуляризация Нестабильная стенокардия
Green et al. (2015) TECOS (4,5)	Пациенты с СД2 HbA1c 6,5–8% Подтвержденное заболевание сердечно-сосудистой системы	> 90 ≥ 60 – < 90 ≥ 45 – < 60 ≥ 30 – < 45	Ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии	100 (50 если рСКФ ≥ 30 – < 50)	Плацебо	ПКТ: 4-компонентная МАСЕ ВКТ: 3-компонентная МАСЕ Компоненты ПКТ/ВКТ

Примечания: МАСЕ – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event); рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ОКС – острый коронарный синдром; HbA1c – гликированный гемоглобин; ХБП – хроническая болезнь почек; ПКТ – первичная конечная точка; ВКТ – вторичная конечная точка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; * – для оценки эффективности пациентов разделили больных с нормальной (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) или нарушенной (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²); † – в состав ПКТ включали фатальные/нефатальные инфаркт миокарда и инсульт.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов в исследованиях, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы													
Показатели	Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)		Perkovic et al. (2020) CARMELINA (2)				Udell et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)		Green et al. (2015) TECOS (4,5)				
	рСКФ ≥ 60	рСКФ < 60	рСКФ < 30	рСКФ 30-44	рСКФ 45-59	рСКФ ≥ 60	рСКФ ≥ 50	рСКФ < 50	рСКФ 30-44	рСКФ 45-59	рСКФ 60-89	рСКФ > 90	
Число пациентов, n	3946	1434	1062	1938	1348	2631	13916	2576	783	2538	7879	3325	
Возраст (лет), среднее ± СО*	59,0 ± 9,4 [†]	66,0 ± 9,5	66,7 ± 9,5	68,8 ± 8,6	66,9 ± 8,6	62,8 ± 8,6	64 (59, 70) [†]	70 (64, 75)	70,1 ± 7,9	68,3 ± 7,8	65,4 ± 7,7	62,4 ± 7,4	
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	1103 (28,0) [†]	804 (56,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Мужчины, n (%)	2840 (72,0) [†]	811 (56,6)	568 (53,5)	1,121 (57,8)	885 (65,7)	1,816 (69,0)	9561 (68,7) [†]	1476 (57,3)	454 (58,0)	1614 (63,6)	5641 (71,6)	2567 (77,2)	
Длительность СД2 (лет), медиана (МКД) [‡]	6,3 (2,3, 11,8) [†]	10,3 (4,4, 17,0)	17,3 ± 9,8	16,6 ± 9,7	15,4 ± 9,5	12,0 ± 8,4	10,0 (4,9, 15,8) [†]	13,6 (7,8, 20,7)	15,5 ± 9,2	13,1 ± 8,9	11,3 ± 7,9	10,2 ± 7,1	
ИМТ (кг/м ²), среднее ± СО*	29,6 ± 5,5	29,3 ± 5,8	31,5 ± 5,6	31,6 ± 5,4	31,3 ± 5,3	30,9 ± 5,1	30,4 (27,2, 34,3)	31 (27,6, 35,1)	31,1 ± 6,4	30,5 ± 5,8	30,1 ± 5,8	30,0 ± 5,7	
Расовая принадлежность, n (%)[†]													
Европеоидная	2935 (74,4)	974 (67,9)	-	-	-	-	-	-	573 (69,3)	1744 (68,7)	5303 (67,3)	2258 (67,9)	
Монголоидная	729 (18,5)	360 (25,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Негроидная	162 (4,1)	54 (3,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Другая	120 (3,0)	46 (3,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Курение, n (%)	627 (15,9) [†]	107 (7,5)	-	-	-	-	-	-	399 (51,0)	1150 (45,3)	4050 (51,4)	1855 (55,8)	
Артериальная гипертензия, n (%)	3176 (80,5) [†]	1293 (90,2)	-	-	-	-	11301 (81,2) [†]	2191 (85,1)	-	-	-	-	
ИМ в анамнезе, n (%)	3459 (87,7)	1275 (88,9)	-	-	-	-	5209 (37,4) [†]	1028 (39,9)	346 (44,2)	1109 (43,7)	3278 (41,6)	1460 (43,9)	
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	-	-	-	-	-	-	5900 (42,4) [†]	1223 (47,5)	-	-	-	-	
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2501 (63,4)	871 (60,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	458 (11,6) [†]	230 (16,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
СН в анамнезе, n (%)	975 (24,7) [†]	558 (38,9)	253 (23,8)	512 (26,4)	374 (27,7)	734 (27,9)	1577 (11,3) [†]	528 (20,5)	224 (28,6)	581 (22,9)	1324 (16,8)	525 (15,8)	
Инсульт в анамнезе, n (%)	234 (5,9) [†]	154 (10,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ЗПА в анамнезе, n (%)	309 (7,8) [†]	205 (14,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ФП в анамнезе, n (%)	209 (5,3) [†]	167 (11,6)	-	-	-	-	-	-	149 (19,0)	442 (17,4)	1284 (16,3)	525 (15,8)	
рСКФ (мл/мин/1,73м ² среднее ± СО ^{**})	79,5 ± 16,8 [†]	47,4 ± 13,7	-	-	-	-	75,6 (64,3, 89,5) [†]	41,4 (34,7, 46,1)	39±4	53±4	73±9	104±14	

Примечания: СО – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МКД – межквартильный диапазон; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СН – сердечная недостаточность; ЗПА – заболевание периферических артерий; ФП – фибрилляция предсердий; * – для исследования SAVOR-TIMI-53 данные указаны в формате медиана (МКД); † – для исследований CARMELINA и TECOS данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений; ‡ – для исследования CARMELINA данные представлены в формате медиана (МКД); † – p < 0,05 при межгрупповом сравнении внутри исследования.

Включенные в обзор исследования проводились на несколько различающихся по своим исходным характеристикам популяциях пациентов. Так, в исследовании EXAMINE принимали участие пациенты, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации, в исследовании SAVOR-TIMI-53 и CARMELINA включали пациентов с СД2 и умеренным либо высоким риском хронической болезни почек (ХБП) или больших сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular event, MACE), а в исследовании TECOS принимали участие пациенты

с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, который определялся как наличие в анамнезе ишемической болезни сердца с поражением крупных коронарных артерий, ишемической цереброваскулярной болезни либо атеросклеротического поражения периферических артерий. При этом общим для всех исследований является включение популяции пациентов с СД2, у которых исходная вероятность МАСЕ достаточно высока. Помимо этого, при сравнении исходных характеристики субпопуляций пациентов в зависимости от уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) наблюдали существенные различия исходных характеристик пациентов внутри отдельных исследования (EXAMINE, SAVOR TIMI-53, TECOS, Таблица 4), как в отношении распределения пациентов по степеням снижения рСКФ, так и по использованным грациям этого снижения. Исследование ситаглиптина (TECOS) также характеризовалось большим, по сравнению с другими исследованиями, средним уровнем рСКФ (74,9 мл/мин/1,73м² в обеих группах), и достаточно малой распространенностью выраженного снижения рСКФ (распространенность снижения рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м² составляла всего 9,4%).

Для исследования CARMELINA статистический анализ исходных показателей подгрупп пациентов не проводили.

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) во всех исследованиях, за исключением исследования TECOS, оценивали риск композитной трехкомпонентной конечной точки МАСЕ, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный острый инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. В исследовании TECOS трехкомпонентная конечная точка МАСЕ оценивалась в качестве вторичной, а первичной точкой являлась композитная четырехкомпонентная конечная точка МАСЕ, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. Результаты исследований обобщены в Таблице 5.

Исследование EXAMINE было исходно посвящено оценке влияния препарата алоглиптина на МАСЕ у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром. Функция почек, оцененная на скрининге при помощи рСКФ, использована в исходном исследовании в качестве фактора стратификации (страты ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м²) для обеспечения равного представления в группах алоглиптина и плацебо пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек. Дополнительный анализ данных в подгруппах, сформированных в зависимости от функции почек (Ferreira et al. (2020) (1), Таблица 4), показал, что внутри каждой страты сохранялась полная сбалансированность по исходным характеристикам (все сравнения между группами по исходным характеристикам показали, что различия между группами статистически незначимы, $p > 0,05$), при этом, согласно таблице 4, страты, по очевидным причинам, значительно отличались между собой практически по всем показателям, включая возраст ($59,0 \pm 9,4$ года в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против $66,0 \pm 9,5$ года в страте < 60 мл/мин/1,73 м²), половой состав (доля мужчин – 72,0% в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против 56,6% в страте < 60 мл/мин/1,73 м²), длительность СД2 ($59,0 \pm 9,4$ года в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против $66,0 \pm 9,5$ года в страте < 60 мл/мин/1,73 м²) и прочие показатели, таким образом, страты с разной функцией почек представляют собой с точки зрения анализа две достаточно сильно различающиеся популяции пациентов с СД2, что подтверждается и результатами проведенного дополнительного анализа. При оценке отношения рисков (выраженного в форме hazard ratio в рамках проведенного анализа времени до наступления события множительным методом Каплана-Мейера с применением регрессионной модели пропорционального риска по Коксу), среди пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) алоглиптин статистически значимо снижал риск наступления трехкомпонентной МАСЕ (ПКТ) по сравнению с плацебо: отношение рисков (ОР) составило 0,81 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,65–0,99) (1), что свидетельствует о статистически значимом снижении риска (обе границы ДИ менее 1). Аналогичная ситуация наблюдалась в этой страте и для ВКТ (четырёхкомпонентная МАСЕ) – ОР составило 0,82 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,65–0,99). Напротив, в страте пациентов с нарушенной функцией почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), отношение рисков (ОР) составило 1,2 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,95–1,53) для трехкомпонентной МАСЕ и 1,17 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,93–1,47) для четырехкомпонентной МАСЕ (1), то есть

статистически значимого повышения либо снижения риска подтвердить не удалось (границы ДИ находятся по разные стороны от единицы). При этом необходимо отметить, что между стратами было выявлено статистически значимое отличие в эффекте алоглиптина по сравнению с плацебо (уровень статистической значимости для взаимодействия) как для трехкомпонентной MACE ($p=0,014$), так и для четырехкомпонентной MACE ($p=0,021$).

При анализе компонентов MACE у пациентов с нормальной функцией почек на фоне алоглиптина достоверно снижался риск смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=0,61 (95% ДИ: 0,41–0,92), при этом в группе пациентов со сниженной функцией почек достоверных изменений зафиксировано не было (OR=1,01 (95% ДИ: 0,69–1,48) (p для различий между стратами 0,079). OR (алоглиптин против плацебо) для нефатального инфаркта миокарда среди пациентов с нормальной почечной функцией составляло 0,86 (95% ДИ: 0,66–1,13) и 1,48 (95% ДИ: 1,07–2,06) при сниженной функции почек (в обоих стратах снижение OR по сравнению с плацебо не достигло статистической значимости, но отличия между стратами были значимыми – $p = 0,013$) (1).

Наконец, среди прочих конечных точек необходимо отметить показатель «все смерти от сердечно-сосудистых причин» почек на фоне алоглиптина риск снижался статистически значимо (OR=0,61 (95% ДИ: 0,42–0,88), при этом в группе пациентов со сниженной функцией почек достоверных изменений зафиксировано не было (OR=1,16 (95% ДИ: 0,82–1,65) (выявлены статистически значимые отличия между стратами: $p=0,013$).

С учетом большого числа различий между стратами с нормальной и сниженной функцией почек, а также дополнительным характером сравнительного анализа страт между собой, к статистической значимости отличий между стратами следует относиться с осторожностью, при этом сбалансированность групп алоглиптина и плацебо внутри каждой и страт по всем основным показателям позволяет сделать вывод, что полученные значения OR являются максимально объективными и несмещенными оценками относительного снижения риска. Таким образом, можно констатировать, что у пациентов с СД2 с высоким риском MACE и сохраненной функцией почек применение алоглиптина достоверно снижает частоту трехкомпонентных и четырехкомпонентных MACE и смертей от сердечно-сосудистых причин.

В исследованиях CARMELINA и SAVOR-TIMI-53 не обнаружили статистически значимого влияния линаглиптина или саксаглиптина на риск комбинированной ПКТ MACE, а также риска наступления отдельных событий – компонентов MACE – вне зависимости от уровня рСКФ (2,3), поэтому углубленный анализ данных исследований не проводился.

В исходном исследовании TECOS (4) влияние ситаглиптина было статистически значимым в общей популяции в отношении первичной (четырёхкомпонентной комбинированной MACE) и вторичной (трехкомпонентной комбинированной MACE), но только при анализе с использованием набора данных «по протоколу (per-protocol analysis), при использовании набора данных «по намерению лечить» (intention-to-treat analysis) ни по одному из изученных параметров (ПКТ и все ВКТ) различия между группами не были выявлены. Кроме того, в рамках исходного исследования был проведен заранее выделенных подгрупп (только в отношении ПКТ, то есть четырехкомпонентной комбинированной MACE), в ходе которого было выявлено, что в подгруппах с рСКФ 60 мл/мин/1,73м² и более (OR=0,92 (95% ДИ: 0,78–1,10) и с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (OR=1,00 (95% ДИ: 0,89–1,13) влияние ситаглиптина на ПКТ, во-первых, не было статистически значимым (исходя из границ 95% ДИ), во-вторых, не было выявлено значимого влияния рСКФ ($p=0,443$ для отличия между подгруппами). Тем не менее, был проведен дополнительный анализ данных исследования TECOS (5) именно с целью углубленной оценки влияния рСКФ (популяция исследования была разделена на подгруппы с рСКФ 30-44, 45-59, 60-89 и 90 и более мл/мин/1,73м²). Ожидаемо, с учетом результатом основного исследования и небольшого размера подгрупп (особенно подгрупп с низкими значениями рСКФ, в которых было получено всего несколько десятков событий по каждой конечной точке), что ни в одной подгруппе не было показано статистически значимого влияния ситаглиптина ни на ПКТ, ни на все изученные ВКТ, а также не было показано

статистически значимых различий в величине ОР в разных подгруппах (значение р для влияния фактора подгруппы по рСКФ было выше 0,4 для всех конечных точек).

Таблица 5. Результаты исследований, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы												
Исследование	рСКФ (мл / мин / 1,73 м2)	Группа терапии (n)	Возраст (лет), среднее ± СО или медиана (МКД)	ИМТ (кг/м2), среднее ± СО или медиана (МКД)	ПКТ (трех-компонентное MACE) ОР (95% ДИ)	ВКТ (четырёх-компонентное MACE) ОР (95% ДИ)	Смерть от сердечно-сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	Все смерти от сердечно-сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Нефатальный ОИМ ОР (95% ДИ)	Нефатальный инсульт ОР (95% ДИ)	Общая смертность
Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)	≥ 60	Алоглиптин n = 1983	59,1 ± 9,5	29,5 ± 5,3	0,81 (0,65–0,99)	0,82 (0,68–0,99)	0,61 (0,41–0,92)	-	0,61 (0,42–0,88)†	0,86 (0,66–1,13)†	1,2 (0,95–1,53)	-
		Плацебо n = 1963	58,9 ± 9,3	29,6 ± 5,7	†	†						
	< 60	Алоглиптин n = 718	66,2 ± 9,4	29,2 ± 5,7	1,2 (0,95–1,53)	1,17 (0,93–1,47)	1,01 (0,69–1,48)	-	1,16 (0,82–1,65)	1,48 (1,07–2,06)	0,61 (0,25–1,47)	-
		Плацебо n = 716	65,8 ± 9,7	29,3 ± 5,9								
Perkovic et al. (2020) CARMELINA (2)	> 60	Линаглиптин n = 1294 Плацебо n = 1337	62,8 ± 8,6	30,9 ± 5,1	0,96 (0,73–1,25)	-	0,72 (0,49–1,05)	-	-	1,23 (0,79–1,89)	0,97 (0,56–1,68)	-
	≥ 45 – < 60	Линаглиптин n = 690 Плацебо n = 658	66,9 ± 8,6	31,3 ± 5,3	1,12 (0,81–1,54)	-	1,09 (0,71–1,65)	-	-	1,32 (0,76–2,3)	1,05 (0,56–1,95)	-
	≥ 30 – < 45	Линаглиптин n = 994 Плацебо n = 944	68,8 ± 8,6	31,6 ± 5,4	1,07 (0,84–1,35)	-	1,15 (0,85–1,56)	-	-	0,93 (0,64–1,37)	1,04 (0,6–1,79)	-
	< 30	Линаглиптин n = 516 Плацебо n = 546	66,7 ± 9,5	31,5 ± 5,6	0,97 (0,74–1,27)	-	0,89 (0,64–1,22)	-	-	1,2 (0,76–1,9)	0,46 (0,2–1,05)	-
Udell et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)	> 50	Саксаглиптин 5 мг/сут n = 6986 Плацебо n = 6930	64 (59–70)	30,4 (27,2–34,3)	1,01 (0,88–1,15)	-	1,06 (0,86–1,31)	-	-	0,88 (0,73–1,07)	1,12 (0,88–1,44)	-
	30–50	Саксаглиптин 2,5 мг/сут n = 1122 Плацебо n = 1118	70 (64–75)	31 (27,6–35,2)	1,02 (0,79–1,3)	-	1 (0,72–1,38)	-	-	1,3 (0,89–1,93)	0,9 (0,49–1,65)	-
	< 30	Саксаглиптин 2,5 мг/сут n = 172 Плацебо n = 164	70 (64–75)	31 (27,2–34,5)	0,83 (0,43–1,39)	-	0,88 (0,42–1,81)	-	-	0,79 (0,38–1,63)	2,5 (0,54–17,5)	-
Green et al. (2015) TECOS (4,5)	> 90	Для рСКФ 60 и более, N = 11204, информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	62,4 ± 7,4	30,0 ± 5,7	0,92 (0,73, 1,16)	0,88 (0,71, 1,09)	0,98 (0,70, 1,37)	0,70 (0,41, 1,20)	-	0,82 (0,58, 1,16)	0,80 (0,47, 1,38)	1,02 (0,77, 1,37)
	60 – 89	информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	65,4 ± 7,7	30,1 ± 5,8	1,08 (0,93, 1,25)	1,05 (0,92, 1,21)	1,15 (0,93, 1,43)	0,92 (0,66, 1,30)	-	0,97 (0,77, 1,22)	1,07 (0,80, 1,42)	1,08 (0,90, 1,29)
	45 – 59	Для рСКФ <60, N = 3324, информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	68,3 ± 7,8	30,5 ± 5,8	0,93 (0,75, 1,14)	0,94 (0,77, 1,14)	0,97 (0,73, 1,30)	0,93 (0,51, 1,71)	-	1,02 (0,73, 1,42)	0,87 (0,58, 1,31)	0,96 (0,76, 1,23)
	30 – 44	информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	70,1 ± 7,9	31,1 ± 6,4	0,95 (0,68, 1,32)	0,97 (0,70, 1,35)	0,85 (0,54, 1,32)	2,25 (0,44, 11,61)	-	1,10 (0,65, 1,87)	1,13 (0,53, 2,41)	0,85 (0,60, 1,20)

Примечания: ПКТ – первичная конечная точка [В исследовании TECOS трехкомпонентная MACE являлась ВКТ]; ВКТ – вторичная конечная точка [В исследовании TECOS четырехкомпонентная MACE являлась ПКТ]; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; † – p < 0,05 при сравнении с показателем, полученным у пациентов с рСКФ < 60.

Сердечно-сосудистые исходы при комбинированной терапии с метформинном

Методология исследований, включенных в обзор, отражена в Таблице 6. В Таблице 9 отражены исходные характеристики исследуемых популяций. Критериям включения в обзор соответствовали 3 контролируемых исследования (6–8), дополнительно в обзор включено

исследование, в котором провели объединенный анализ из 20 клинических исследований с использованием плацебо или активного контроля, в которых оценивали эффективность применения саксаглиптина, в том числе в комбинации с метформином, у больных СД2 (9). В отличие от исследований и субанализов влияния функции почек на частоту сердечно-сосудистых событий при терапии ингибиторами ДПП-4, в исследованиях, включенных в обзор сердечно-сосудистых исходов при терапии метформином, в исследовании EXAMINE популяции были сопоставимы по исходным характеристикам. В других исследованиях данных статистического сравнения исходных характеристик в публичных источниках не представлено.

Таблица 6. Дизайн исследований, направленных на оценку влияния ингибиторов ДПП-4 и метформина на сердечно-сосудистые исходы					
Исследование	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Доза (мг/сут)	Контроль	Конечные точки
White et al. (2018) EXAMINE (7)	Пациенты с СД2 ОКС за 15–90 дней до рандомизации HbA1c 6,5–11% (7–11 на фоне терапии инсулином)	Алоглиптин + метформин	6,25–25 в зависимости от рСКФ	Плацебо + метформин	ПКТ: 3-компонентная MACE ВКТ: 4-компонентная MACE Компоненты композитной ПКТ и ВКТ
Gallwitz et al. (2012) (6)	Пациенты с СД2 HbA1c 6,5–10% ИМТ ≤ 40 кг/м2	Линаглиптин + метформин	5	Глимепирид + метформин	ПКТ: 4-компонентная MACE† ВКТ: Компоненты композитной точки
Iqbal et al. (2014) (9) Объединенный анализ 20 исследований	Пациенты с СД2	Саксаглиптин Саксаглиптин + метформин	2,5 или 5	Плацебо или активный контроль	ПКТ: 3-компонентная MACE
Matthews et al. (2019) (8) VERIFY	Пациенты с СД2 HbA1c 6,5–7,5% ИМТ 22–40 кг/м2	Вилдаглиптин + метформин	100	Метформин + плацебо	ПКТ: MACE*

Примечания: ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; MACE – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event); СД – сахарный диабет; ОКС – острый коронарный синдром; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ПКТ – первичная конечная точка; ВКТ – вторичная конечная точка; † – в состав ПКТ включали, помимо смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии; * – смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности.

Таблица 7. Исходные характеристики пациентов в исследованиях, направленных на оценку влияния ингибиторов ДПП-4 и метформина на сердечно-сосудистые исходы								
Показатели	White et al. (2018) EXAMINE (7)		Gallwitz et al. (2012) (6)		Iqbal et al. (2014) (9)		Matthews et al. (2019) VERIFY (8)	
	Алоглиптин	Плацебо	Линаглиптин	Глимепирид	Саксаглиптин	Контроль	Вилдаглиптин	Плацебо
Число пациентов, n	693	705	776	775	5701	3455	998	1003
Возраст (лет), среднее ± СО	59,8 ± 9,3	60,0 ± 9,4	–	–	–	–	54,1 ± 9,5	54,6 ± 9,2
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	–	–	251 (32)	255 (33)	1020 (17,9)	689 (19,9)	–	–
Мужчины, %*	70,9	69,7	462 (60)	471 (61)	2802 (49,1)	1759 (49,1)	545 (54,6)	515 (51,3)
Длительность СД2 (лет), среднее ± СО‡	8,5 ± 6,9	8,8 ± 7,3	–	–	–	–	3,3 (1,0, 9,8)	3,4 (0,9, 10,4)
Длительность СД2 > 5 лет, n (%)	–	–	398 (52)	406 (54)	2107 (37)	1373 (39,7)	–	–
ИМТ (кг/м ²) среднее ± СО	28,9 ± 5	29,1 ± 5,7	30,2 ± 4,8	30,3 ± 4,6	–	–	31,2 ± 4,8	31,0 ± 4,7
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	–	–	–	–	2780 (48,8)	1564 (45,3)	–	–
Расовая принадлежность, %*	–	–	–	–	–	–	–	–
Европеоидная	69,1	68,2	660 (85)	659 (85)	3707 (65)	2034 (58,9)	605 (60,6)	612 (61)
Монголоидная	22,4	24,1	94 (12)	96 (12)	1319 (23,1)	1001 (29,0)	186 (18,6)	187 (18,6)
Негроидная	4,3	4	20 (3)	18 (2)	217 (3,8)	102 (3,0)	26 (2,6)	23 (2,3)
Другая	4,2	3,7	2 (< 1)	2 (< 1)	458 (8,0)	318 (9,2)	181 (18,1)	181 (18,1)
Курение, %*	12,7	14,3	–	–	–	–	154 (15,4)	136 (13,6)
Артериальная гипертензия, %	78,6	80,4	–	–	–	–	–	–
ИМ в анамнезе, %	89	88,1	–	–	–	–	–	–
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	–	–	–	–	–	–	–	–
ЧКВ в анамнезе, %	61,5	59	–	–	–	–	–	–
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	10,7	11,5	–	–	–	–	–	–
СН в анамнезе, %	25,5	25,3	–	–	–	–	–	–
ОНИК в анамнезе, %	4,8	6	–	–	–	–	–	–
ЗПА в анамнезе, %	7,7	7,8	–	–	–	–	–	–

Примечания: ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СН – сердечная недостаточность; ЗПА – заболевание периферических артерий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * – для исследований Gallwitz et al. (2012), Iqbal et al. (2014) и Matthews et al. (2019) данные указаны в формате n (%); ‡ – для исследования Matthews et al. (2019) указаны медиана и МКД.

Ниже представлены результаты исследований комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином, включенных в обзор (Таблица 8).

В исследовании EXAMINE при анализе комбинированной ПКТ МАСЕ с использованием метода Каплана-Мейера ОР для комбинации алоглиптина и метформина в сравнении с метформином и плацебо составляло 0,77 (95% ДИ: 0,55–1,08, $p = 0,123$ при межгрупповом сравнении). Таким образом, увеличения или уменьшения риска наступления комбинированной ПКТ МАСЕ при терапии алоглиптином не происходило. При терапии алоглиптином в сравнении с плацебо ОР в отношении развития нефатального инфаркта миокарда составило 0,94 (95% ДИ: 0,59–1,5, $p = 0,803$). Для нефатального инсульта на фоне приема алоглиптина в сравнении с плацебо ОР = 0,92 (95% ДИ: 0,35–2,38, $p = 0,859$), соответственно (7).

В то же время у пациентов, получавших алоглиптин и метформин, риск смерти от сердечно-сосудистых причин оказался статистически значимо ниже, чем среди больных СД2, получавших только метформин (ОР = 0,49 [95% ДИ: 0,28–0,84], $p = 0,01$). При оценке риска смерти от всех причин установили, что среди пациентов, получавших метформин и алоглиптин, в сравнении с пациентами, которые получали только метформин, ОР для смерти от всех причин составляло 0,49 (95% ДИ: 0,28–0,84, $p = 0,033$). Таким образом, добавление алоглиптина к метформину приводило к уменьшению риска смерти от всех причин или только от сердечно-сосудистых причин (7).

В исследовании Gallwitz et al. (2012) в состав четырехкомпонентной ПКТ включили смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульта, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. У пациентов, которые получали линаглиптин и метформин, риск ОР для наступления комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами, которые получали метформин и глимепирид, составляло 0,46 (95% ДИ: 0,23–0,91, $p = 0,02$). Авторы также выявили снижение риска нефатального инсульта при терапии комбинацией линаглиптина и метформина (ОР = 0,27 [95% ДИ: 0,08–0,97], $p = 0,03$). Для смерти от сердечно-сосудистых причин при сравнении частоты событий среди пациентов из группы линаглиптина и метформина по сравнению с пациентами из группы метформина и глимепирида, ОР = 1 (95% ДИ: 0,14–7,07), границы ДИ находились по разные стороны от единицы, таким образом существенных различий риска смерти от сердечно-сосудистых причин в данном исследовании не обнаружили. Схожую картину наблюдали для риска развития нефатального инфаркта миокарда, ОР которого составило 0,6 (95% ДИ: 0,22–1,64). В то же время на фоне приема линаглиптина в комбинации с метформином риск развития нефатального инсульта оказался статистически значимо ниже, чем при использовании метформина и глимепирида (ч ОР = 0,27 [95% ДИ: 0,08–0,97], $p = 0,03$) (6).

В исследовании Iqbal et al. (2014) в качестве ПКТ оценивали частоту любых МАСЕ. В анализ включили данные из 20 исследований независимо от используемых комбинаций саксаглиптина с другими препаратами, а также независимо от препаратов сравнения. Отдельно проводили анализ частоты МАСЕ среди пациентов, которые получали комбинации саксаглиптина (независимо от дозы) и метформина. В данной популяции пациентов отношение частоты репортирования МАСЕ составляло 0,93 (95% ДИ: 0,44–1,99), границы ДИ находились по разные стороны от единицы, таким образом существенных различий вероятности наступления МАСЕ у пациентов, получавших саксаглиптин и метформин по сравнению с контрольными группами (пациенты, которые принимали только метформин или метформин и плацебо), не выявили. В исследовании не проводили анализ отношения частоты репортирования для отдельных компонентов ПКТ МАСЕ. В то же время, для пациентов, которые получали саксаглиптин в суточной дозе 2,5 мг независимо от сопутствующей терапии, отношение частоты репортирования о МАСЕ было значительно ниже, чем у пациентов из контрольных групп, и составляло 0,33 (95% ДИ: 0,1–0,89) (9).

Matthews et al. (2019) сообщили, что для терапии вилдаглиптином и метформином в комбинации по сравнению с применением метформина и плацебо ОР комбинированной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности) составляло 0,71 (95% ДИ: 0,42–1,19, $p = 0,19$). Таким образом, риск МАСЕ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности был сопоставим

между группами. Авторы отметили, что статистическую мощность исследования не рассчитывали для формальной оценки данной конечной точки, которая носила поисковый характер (8).

Таблица 8. Результаты исследований, направленных на оценку влияния терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином на сердечно-сосудистые исходы							
Исследование	Группа терапии (n)	Возраст (лет), среднее ± СО или медиана (МКД)	ИМТ (кг/м ²), среднее ± СО или медиана (МКД)	ПКТ ОР (95% ДИ)	Смерть от сердечно-сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Нефатальный ОИМ ОР (95% ДИ)	Нефатальный инсульт ОР (95% ДИ)
White et al. (2018) EXAMINE (7)	Алоглиптин + метформин n = 693	59,8 ± 9,3	28,9 ± 5	0,77 (0,55–1,08)	0,49 (0,28–0,84) [†]	0,94 (0,59–1,5)	0,92 (0,35–2,38)
	Плацебо + метформин n = 705	60 ± 9,4	29,7 ± 5,7				
Gallwitz et al. (2012) (6)	Линаглиптин + метформин n = 776	59,8 ± 9,4	30,2 ± 4,8	0,46 (0,23–0,91) [†]	1 (0,14–7,07)	0,6 (0,22–1,64)	0,27 (0,08–0,97) [†]
	Глимепирид + метформин n = 775	59,8 ± 9,4	30,3 ± 4,6				
Iqbal et al. (2014) (9) Объединенный анализ 20 исследований*	Саксаглиптин 2,5 мг/сут n = 1346	–	–	0,33 (0,1–0,89)	–	–	–
	Саксаглиптин 5 мг/сут n = 3184	–	–	0,74 (0,4–1,36)	–	–	–
	Саксаглиптин + метформин n = 3287	–	–	0,93 (0,44–1,99)	–	–	–
Matthews et al. (2019) (8) VERIFY	Вилдаглиптин + метформин n = 998	54,1 ± 9,5	31,2 ± 4,8	0,71 (0,42–1,19)	–	–	–
	Метформин + плацебо n = 1003	54,6 ± 9,2	31 ± 4,7		–	–	–

Примечания: ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; [†] – p < 0,05; * – данные представлены в виде отношения частоты репортирования (95% ДИ), результаты статистического сравнения не представлены.

Обсуждение и заключение

Целью данного систематического обзора была оценка влияния ингибиторов ДПП-4 на риск сердечно-сосудистых событий в подгруппах пациентов с различной функцией почек, а также среди пациентов, которые получали препараты данного класса в качестве дополнения к метформину.

При анализе данных из исследований удалось установить, что в контролируемом исследовании EXAMINE терапия алоглиптином была ассоциирована со снижением риска наступления трехкомпонентной и четырехкомпонентной конечной точки MACE среди пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), но не среди пациентов со сниженной функцией почек. У пациентов с нормальной функцией почек также наблюдали уменьшение риск смерти от сердечно-сосудистых причин, чего не отмечали у больных со сниженной функцией почек (1). В других исследованиях ингибиторов ДПП-4 (CARMELINA, SAVOR-TIMI-53 и TECOS) не

отмечали изменения риска наступления комpositных ПКТ или ВКТ (трех- или четырехкомпонентных) МАСЕ или их отдельных компонентов (2–5). К ограничениям анализа исследования эффективности ингибиторов ДПП-4 в зависимости от функции почек стоит отнести существенную гетерогенность исходных страт, по этой причине не стоит выносить однозначные суждения о достоверности результатов.

В исследовании EXAMINE добавление алоглиптина к метформину по сравнению с приемом только метформина приводило к значительному снижению риска наступления комpositной ПКТ МАСЕ, а также смерти от сердечно-сосудистых причин и смерти от всех причин (7). В другом исследовании применение комбинации линаглиптина и метформина было ассоциировано с меньшим риском наступления комpositной конечной точки МАСЕ или нефатального инсульта, чем использованием глимепирида в комбинации с метформинoм. Стоит, однако, отметить, что в данном исследовании не проводили сравнения с риском на фоне приема только метформина (6). На основании данных анализа результатов 20 клинических исследований не удалось установить влияния комбинации метформина и саксаглиптина на риск сердечно-сосудистых событий (9). Вилдаглиптин в комбинации с метформинoм в сравнении с монотерапией метформинoм не снижал риска наступления четырехкомпонентной конечной точки МАСЕ (8).

Систематический обзор показал возможность наличия у алоглиптина профилактического влияния на риски развития отдельных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с нормальной функцией почек или начальными стадиями ХБП – СКФ > 60 мл/мин/1.73м² и нормоальбуминурией, а также при использовании в комбинации с метформинoм. Отметим, что сравнение с результатами исследований других ингибиторов ДПП-4 позволило сделать заключение о том, что положительное влияние на риск сердечно-сосудистых событий, вероятно, не относится к класс-эффекту ингибиторов ДПП-4, а характерно для отдельных препаратов класса - алоглиптину. При этом нельзя исключать связи с особенностями дизайна РКИ других иДПП-4 или разницей в популяциях пациентов, исходным уровнем кардиоваскулярного риска, распространенностью сопутствующих коморбинных патологий и т.д. Результаты нашего анализа показали наличие убедительной связи со снижением вероятности сердечно-сосудистых событий на молекуле алоглиптина у пациентов после перенесенного ОКС, стратифицированных по СКФ или исходной терапии уже в последствии, что должно приниматься во внимание при интерпретации результатов научной работы. Между тем полученные данные вызывают интерес, формируют почву для будущих исследований, продолжающих изучение применения иДПП-4 в комбинациях с другими ССП для улучшения прогноза у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, результаты систематического обзора дают практикующим врачам понимание отдельной ниши, где применение иДПП-4 в комбинации с другими ССП, показавшими влияние на прогноз (иНГЛТ2 или пиоглитазон), станет рациональной опцией безопасной интенсификации терапии, не будет идти в разрез российским и международным клиническим гайдлайнам, и, что наиболее важно, будет улучшать прогноз, качество и продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа.

Список литературы

1. Ferreira J, Mehta C, Sharma A, Nissen S, Rossignol P, Zannad P. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med.* 2020 Aug;18(1):165.
2. Perkovic V, Toto R, Cooper ME, Mann JFE, Rosenstock J, McGuire DK, et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1803–12.
3. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenson O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):696–705.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232–42.
5. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304–10.
6. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Aug 4;380(9840):475–83.
7. White WB, Heller SR, Cannon CP, Howitt H, Khunti K, Bergenstal RM, et al. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med.* 2018 Jul;131(7):813-819.e5.
8. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019 Oct 26;394(10208):1519–29.
9. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Feb 4;13:33.