

Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор

А.В. Сидоров, д.м.н.

Адрес для переписки: Александр Вячеславович Сидоров, alekssidorov@ya.ru

Для цитирования: Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 24–48.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48

Обсуждаются классовые свойства ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и клинически значимые фармакологические особенности восьми препаратов, зарегистрированных в настоящее время в Российской Федерации: алоглиптина, вилдаглиптина, гемиглиптина, гозоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, эвоглиптина. Приводятся результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов в отношении гликемического эффекта ингибиторов ДПП-4 в составе моно- и комбинированной терапии. Затрагиваются вопросы применения препаратов у особых категорий пациентов, в том числе пожилых и с нарушением функции почек. Рассматриваются потенциальные лекарственные взаимодействия, а также актуальные аспекты безопасности ингибиторов ДПП-4, исходя из данных долгосрочных исследований и современных метаанализов.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы 4, сахарный диабет 2 типа, контроль гликемии

Введение

Согласно оценкам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), в 2019 г. в мире сахарным диабетом (СД) страдало порядка 463 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, или 9,3% населения [1]. У 1,1 млн лиц в возрасте до 20 лет имел место СД 1 типа. Большая доля (90–95%) случаев приходилась на СД 2 типа. Именно за счет этих пациентов обеспечивается основной прирост заболеваемо-

сти, масштаб которой уже сравнили с неинфекционной эпидемией [2]. По прогнозам экспертов IDF, к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых с СД, к 2045 г. – более 700 млн [1]. Однако данные официальной статистики могут быть существенно занижены. Считается, что более чем у половины больных диагноз не установлен. Так, согласно результатам национального эпидемиологического исследования NATION, истинная распростра-

ненность СД 2 типа среди взрослого населения России составляет 5,4% [3].

К наиболее значимым проблемам СД 2 типа относят высокую частоту осложнений, влияющих на общий прогноз. В частности, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа в два – четыре раза выше, чем среди лиц без диабета [4]. Сахарный диабет без других традиционных сердечно-сосудистых факторов риска ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности в 4,4 раза среди лиц одной возрастной группы [2].

У пациентов с диабетом велика вероятность наличия коморбидной патологии, то есть патологии, которая чаще наблюдается в данной популяции. В настоящее время к таковой относят аутоиммунные заболевания (для СД 1 типа), злокачественные новообразования различной локализации, когнитивные нарушения и деменцию, неалкогольную жировую болезнь печени, гепатит С, панкреатит, переломы костей, obstructive апноэ во сне и др. [1]. Наконец, у пациентов с СД 2 типа имеют место те или иные проявления метаболического синдрома: избы-



точная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение гемостаза.

Все перечисленные выше факторы наряду с преобладающим паттерном патогенеза СД 2 типа определяют необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту при выборе тактики лечения.

В настоящее время в терапии СД 2 типа используется несколько классов препаратов, действующих как секретогены, инсулиновые сенситайзеры, инкретиномиметики, ингибиторы абсорбции глюкозы в кишечнике и реабсорбции глюкозы в почках. Каждый класс препаратов имеет дополнительные точки приложения, обладает достоинствами и недостатками.

В статье речь пойдет об общих свойствах класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и клинически значимых фармакологических особенностях отдельных его представителей.

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам, активным в отношении инкретинов и стимулирующим секрецию инсулина глюкозозависимым (физиологическим) образом.

Характеристика инкретиновой системы в норме и при сахарном диабете 2 типа

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые выделяются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Наиболее изученными являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). В настоящее время известно, что инкретины образуются в энтерохромаффинных клетках кишечника: ГПП-1 – в L-клетках дистального отдела кишечника, ГИП – в K-клетках проксимальной части тонкой кишки (двенадцатиперстной и тощей). Высвобождение ГПП-1 и ГИП в кровь происходит уже при контакте нутриентов (углеводов, триглицеридов, аминокислот и протеинов) с соответствующими

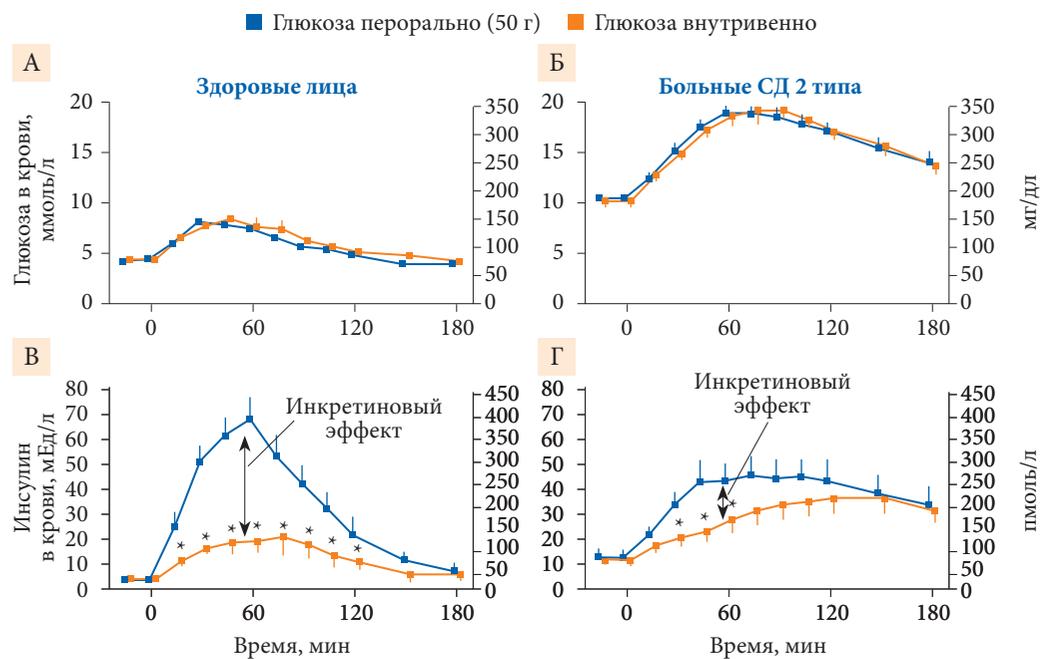
клетками, а также под влиянием нейрогуморальных стимулов [5]. Стимуляция секреции инсулина осуществляется через их рецепторы на β -клетках поджелудочной железы. Кроме того, ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, а также замедляет скорость опорожнения желудка и снижает аппетит [6].

Доказано, что для физиологической стимуляции секреции инсулина инкретины имеют гораздо большее значение, чем степень гипергликемии. Внутривенное введение глюкозы в отличие от перорального повышает концентрацию инсулина лишь на одну треть, несмотря на одинаковый уровень достигаемой гликемии [7]. Эта разница в приросте инсулина при пероральном (действие гипергликемии плюс инкретинов) и внутривенном введении глюкозы (действие «чистой» гипергликемии) была названа инкретиновым эффектом (рис. 1) [5]. В зависимости от углеводной нагрузки инкретиновый эффект может обуславливать 25–70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей [8]. Важно подчеркнуть, что инкретиновый эффект является глюкозозависимым,

то есть потенцирование секреции инсулина (как и ослабление секреции глюкагона посредством ГПП-1) возможно только при высоких значениях гликемии [7]. Дело в том, что для высвобождения инсулина из секреторных гранул нужно закрытие калиевых каналов, деполяризация β -клеток и вход ионов кальция, что инициируется гипергликемией. Соответственно чем выше гликемия, тем более выражен эффект инкретинов. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормальных значений, инсулиотропный и антиглюкагоновый эффект исчезает. Глюкозозависимый механизм действия инкретинов позволяет избежать гипогликемии.

Однако ГПП-1 и ГИП в организме быстро расщепляются ДПП-4: период полужизни ГПП-1 составляет одну-две минуты, ГИП – две-три минуты [6].

Дипептидилпептидаза 4 – наиболее изученный фермент класса сериновых дипептидаз, включающего также ДПП-7 (ДПП II), ДПП-8, ДПП-9, белок активации фибробластов α (FAP- α , сепсаза) и пролилкарбокисептидазу (ангиотензиназа С) [9–11]. Данные



* Значимые различия по сравнению с пероральным введением ($p < 0,05$).

Рис. 1. Инкретиновый эффект у здоровых лиц (А, В) и больных СД 2 типа (Б, Г) после пероральной нагрузки и «изогликемического» внутривенного введения глюкозы

ферменты по-разному распределяются в организме и обладают субстратной специфичностью. Так, ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, преимущественно на эпителии экзокринных желез, тонкой и толстой кишки, проксимальных извитых канальцев почек, эндотелии сосудов, мембране гепатоцитов, фибробластов, активированных лимфоцитов, а также свободно циркулирует в крови [12, 13]. Она играет ключевую роль в инактивации ГПП-1, ГПП-2 и ГИП. Помимо инкретинов ДПП-4 метаболизирует как минимум 60 субстратов, включая ростовые факторы, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды [14]. В качестве неэнзиматической функции ДПП-4 указывается участие в стимуляции Т-лимфоцитов, регуляции воспалительного ответа в клетках врожденного иммунитета (моноцитов и дендритных клеток) [14, 15]. В последнее десятилетие накоплены данные о роли ДПП-4 и ГПП-1 во внутриклеточных механизмах передачи сигнала, инсулинорезистентности, оксидативном стрессе, метаболизме липидов, апоптозе, воспалении и атеросклерозе [16]. Фермент ДПП-4 (антиген CD26), экспрессируемый на поверхности лейкоцитов, участвует в медиации провоспалительных сигналов [17]. Активность ДПП-4 рассматривается как основной предиктор развития воспаления и атеросклероза [18].

У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект значительно снижен (см. рис. 1). Причины и патогенез данного феномена до конца не ясны. Наиболее вероятными считаются уменьшение количества функционально активных β -клеток и развитие резистентности к эффектам инкретинов [7]. Необходимо отметить, что количество ГПП-1 или ГИП, как правило, не изменяется.

Введение ГИП оказывает минимальное влияние на секрецию инсулина у пациентов с СД 2 типа, особенно на ее позднюю фазу – с 20-й по 120-ю минуту (предполагается резистентность к эффекту). ГПП-1 способствует секреции ин-

сулина, однако этот эффект слабее, чем у здоровых лиц, вероятно вследствие снижения количества активных β -клеток [5, 19]. Результаты ряда исследований позволяют сделать вывод, что нарушение инкретинового ответа, скорее всего, является следствием диабета, а не его причиной [8, 20].

Общая характеристика ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Идею ингибирования ДПП-4 как перспективного подхода к лечению СД 2 типа впервые высказали 25 лет назад С.Ф. Deacon и соавт. [21]. Разработка препаратов, препятствующих разрушению инкретинов, вызвала интерес с точки зрения глюкозозависимой секреции инсулина, что обеспечивало минимальный риск гипогликемий в отличие от традиционных секретогенов – производных сульфонилмочевины.

Первый ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин (Янувия) был одобрен для клинического применения в 2006 г. В течение последующих десяти лет на рынок были выведены еще 11 ингибиторов ДПП-4: вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин (применяются во всем мире), гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин (зарегистрированы в Российской Федерации и ряде стран Азии и Латинской Америки), анаглиптин, омариглиптин, тенелиглиптин и трелаглиптин (используется преимущественно в Японии). Таким образом, на сегодняшний день в России доступны восемь ингибиторов ДПП-4.

Интерес к разработке новых препаратов данного класса не угас – на разных стадиях клинических исследований находятся несколько молекул (дутаглиптин, кармеглиптин, мелоглиптин, ретаглиптин и др.), запатентованы десятки перспективных соединений, идентифицированы даже природные ингибиторы ДПП-4, выделенные из растений, водорослей и рыб [22–24].

Согласно национальным и зарубежным клиническим рекомендациям, ингибиторы ДПП-4

могут использоваться как в виде монотерапии (как правило, при переносимости или наличии противопоказаний для применения метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии, в том числе с инсулином [4, 25].

Общими свойствами ингибиторов ДПП-4 являются умеренный сахароснижающий эффект и переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо [26, 27].

Согласно результатам модельного метаанализа, ингибиторы ДПП-4 в режиме монотерапии за 26 недель снижали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–1,0% и по данному показателю уступали метформину, тиазолидиндионам, ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и агонистам рецепторов ГПП-1 [28]. По сравнению с производными сульфонилмочевины сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 в краткосрочных исследованиях был менее выраженным, однако в исследованиях продолжительностью более одного года он оказался сопоставимым [29, 30]. Ингибиторы ДПП-4 не проникают через гематоэнцефалический барьер и в отличие от агонистов рецепторов ГПП-1 не имеют прямого влияния на аппетит, а также не изменяют скорость опорожнения желудка [31]. Исключением является омариглиптин (не зарегистрирован в России). Это ингибитор ДПП-4 длительного действия (принимается один раз в неделю), который благодаря низкой молекулярной массе и высокой липофильности способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [32]. Более того, омариглиптин рассматривается как перспективный препарат для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона [32]. Важно подчеркнуть, что нейропротективные эффекты были обнаружены и у других препаратов данного класса – ситаглиптина [33–35], вилдаглиптина [36], саксаглиптина [37] и линаглиптина [38], продемонстрировавших антиоксидантную



активность, антиапоптотическое и нейрорегенеративное действие на модели паркинсонизма у животных. Эти данные требуют изучения. До настоящего времени ингибиторы ДПП-4 применяются исключительно для контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Что касается профиля безопасности, то терапия ингибиторами ДПП-4 ассоциируется с низким риском гипогликемий и отсутствием негативного влияния на массу тела. Кроме того, для препаратов не характерны побочные эффекты со стороны урогенитального тракта. В рамках клинических исследований наиболее часто сообщалось о гастроинтестинальных нежелательных явлениях и назофарингитах [26]. К редким относят кожные реакции гиперчувствительности и артралгии [25, 27]. Назофарингит, головная боль, тошнота и аллергия в определенной мере могут быть обусловлены ингибированием активности ДПП-4 и увеличением концентрации брадикинина и субстанции P, способствующих повышению проницаемости сосудов [39]. Необходимо напомнить, что в деградации брадикинина и субстанции P помимо ДПП-4 участвует ангиотензинпревращающий фермент, поэтому фармакологическое ингибирование обоих ферментов, особенно одновременное, теоретически может спровоцировать накопление вазоактивных кининов и увеличить риск аллергических реакций, в том числе ангионевротического отека [40].

Помимо гликемических описаны эффекты, напрямую не связанные с инсулинотропным действием ингибиторов ДПП-4. Это так называемые плейотропные эффекты. Во многом они опосредованы влиянием ГПП-1, ГИП и прочих субстратов ДПП-4, однако могут быть непосредственно связаны с нарушением внутриклеточных сигнальных путей ДПП-4 [41]. В данном случае речь идет о способности улучшать функцию β -клеток. В ряде экспериментальных исследований на моделях диабета у грызунов введение ингибиторов ДПП-4 в течение

двух-трех месяцев приводило к увеличению количества функционально активных β -клеток за счет стимуляции пролиферации и ингибирования апоптоза [42, 43]. Несмотря на то что в других исследованиях не подтвердилось значимого влияния ингибиторов ДПП-4 на увеличение общей массы β -клеток [44, 45], в большинстве работ отмечалось восстановление нормального соотношения α - и β -клеток [46, 47] и содержания инсулина в островках поджелудочной железы [48]. В клинических исследованиях улучшение функции β -клеток у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 установлено на основании показателей базальной секреции инсулина – увеличение индекса гомеостатической модели оценки функции β -клеток (Homeostasis Model Assessment β -cell function – НОМА- β) и уменьшение соотношения «проинсулин/инсулин», а также параметров стимулированной секреции (более релевантных для оценки действия инкретиномиметиков) – повышение инсулиногенного индекса (отражает раннюю фазу секреции инсулина), увеличение площади под кривой концентрации (AUC) постпрандиального инсулина, скорректированной по глюкозе (отражает секрецию инсулина в течение всего постпрандиального периода), улучшение результатов перорального глюкозотолерантного теста и гипергликемического клэмп-теста [49]. Положительные изменения на фоне приема ингибиторов ДПП-4 поддерживались до двух лет в рамках продолженной фазы клинических исследований [49].

Недавно выполненный метаанализ, включавший 21 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, показал, что ингибиторы ДПП-4 у пациентов с СД 2 типа обладают более выраженным протективным воздействием на функцию β -клеток по сравнению с ингибиторами α -глюкозидазы, но более скромным по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1 (на основании

оценки НОМА- β и соотношения «проинсулин/инсулин») [50]. Кроме того, в отношении сохранения функции β -клеток ингибиторы ДПП-4 превосходили ингибиторы НГЛТ-2, но уступали метформину (если принимать во внимание только соотношение «проинсулин/инсулин», но не величину НОМА- β , которая значимо не различалась между данными классами препаратов).

К спектру плейотропных эффектов ингибиторов ДПП-4 относят влияние на сердечно-сосудистую систему. Последнее было предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований, а также метаанализов. В частности, метаанализ 15 исследований ($n = 5636$) свидетельствовал, что у пациентов с СД 2 типа ингибиторы ДПП-4 по сравнению с плацебо (или отсутствием терапии) способствовали умеренному снижению артериального давления: систолического – в среднем на 3,04 мм рт. ст. ($p < 0,00001$), диастолического – на 1,47 мм рт. ст. ($p < 0,00001$) [51]. Снижение артериального давления при приеме ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа было сопоставимо с эффектом других антидиабетических средств, включая агонисты рецепторов ГПП-1, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины, метформин и ингибиторы α -глюкозидазы. Более выраженное антигипертензивное действие выявлено только у ингибиторов НГЛТ-2: средняя разница с эффектом ингибиторов ДПП-4 по систолическому давлению составила 4,44 мм рт. ст. ($p < 0,00001$), диастолическому – 2,15 мм рт. ст. ($p < 0,00001$).

В многоцентровых проспективных открытых рандомизированных клинических исследованиях ситаглиптина SPIKE ($n = 282$) и алоглиптина SPEAD-A ($n = 341$) с двухлетним периодом наблюдения обнаружено статистически значимое положительное воздействие ингибиторов ДПП-4 на толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий (суррогатного маркера атеросклероза сосудов) у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин и не имевших явных

проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [52, 53]. В данных исследованиях терапия ситаглиптином и алоглиптином по сравнению с традиционным лечением способствовала значимому уменьшению средней и максимальной толщины комплекса «интима – медиа» левой (ситаглиптин) или обеих (алоглиптин) общих сонных артерий. Однако в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании PROLOGUE (n = 442) 24-месячная терапия ситаглиптином не оказала дополнительного значимого эффекта на динамику толщины комплекса «интима – медиа» у пациентов с СД 2 типа по сравнению с традиционной терапией (диета, физическая нагрузка, неинкретиновая терапия) [54]. Среди возможных причин различий результатов трех исследований с аналогичным дизайном авторы называют исходные характеристики пациентов (тяжесть диабета, уровень HbA_{1c}, изначальная толщина комплекса «интима – медиа») и более высокую частоту приема статинов участниками исследования PROLOGUE.

Антиатеросклеротические свойства ингибиторов ДПП-4 могут быть связаны с противовоспалительной активностью, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на метаболизм липидов. В частности, на фоне приема ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа отмечалось снижение концентрации маркеров системного вялотекущего воспаления (low grade inflammation), в том числе С-реактивного белка, интерлейкинов 1 β , 6 и 18, фактора некроза опухоли α , секреторной фосфолипазы А₂, маркера активации макрофагов sCD163. При этом уровень противовоспалительного интерлейкина 10 в плазме крови и циркулирующих моноцитах, напротив, возрастал [55–60]. Эти изменения, по-видимому, обусловлены блокадой ДПП-4 (антигена CD26) лейкоцитов, нарушением медиации провоспалительных сигналов и подавлением экспрессии генов воспаления с последующим изменением концентрации цитокинов [55].

В ряде клинических исследований ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2 типа, что проявлялось в улучшении показателя поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [61–63]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано увеличением эндотелиальных прогениторных клеток, регулируемых стромальным фактором 1 α , который является одним из субстратов ДПП-4 [64, 65]. Кроме того, на фоне приема ингибиторов ДПП-4 отмечалось уменьшение количества веществ клеточной адгезии – растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 и Е-селектина [66]. Тем не менее протективный эффект ингибиторов ДПП-4 в отношении эндотелия сосудов подтвержден не во всех исследованиях [67–69]. Сообщалось также о негативном влиянии препаратов на эндотелиальную функцию [70].

Обобщенные данные клинических исследований свидетельствуют о наличии слабого положительного влияния ингибиторов ДПП-4 на липидный спектр крови у пациентов с СД 2 типа. В метаанализе 17 клинических исследований ингибиторов ДПП-4 установлено снижение общего холестерина относительно исходного уровня на 0,18 ммоль/л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,29; p = 0,002), триглицеридов – на 0,15 ммоль/л (95% ДИ 0,03–0,26; p = 0,013) [71]. В метаанализе 11 клинических исследований ситаглиптина в режиме моно- или комбинированной терапии (n = 2338) у пациентов с СД 2 типа выявлено снижение концентрации триглицеридов плазмы крови на 0,24 ммоль/л (95% ДИ 0,09–0,40; p = 0,002) и повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,05 ммоль/л (95% ДИ 0,02–0,07; p < 0,001) по сравнению с контролем (плацебо или другими сахароснижающими средствами – метформином, тиазолидиндионом, инсулином) [72]. Более подробно протективные эффекты ингибиторов ДПП-4 в отношении сердечно-сосудистой

патологии обобщены в специальных обзорах [73–75].

Обсуждаются также нефропротективные свойства ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа. Они могут быть обусловлены антиоксидантной и противовоспалительной активностью препаратов, улучшением эндотелиальной функции на фоне их приема, натрийуретическим действием [76]. В реализации данных эффектов наряду с ГПП-1 определенную роль могут играть и другие пептиды из числа субстратов ДПП-4, в том числе мозговой натрийуретический пептид, стромальный фактор 1 α , нейропептид Y, пептид YY, субстанция P, субъединица β меприна А [77, 78]. На экспериментальных моделях диабета ингибиторы ДПП-4 вызывали уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, интенсивности тубулоинтерстициального воспаления, нефросклероза, предупреждали повреждение подоцитов за счет уменьшения экскреции нефрина и апоптоза клеток, способствовали улучшению функции гломерулярного фильтра и повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [79–85].

Объединенный анализ результатов четырех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований фазы III (n = 217) продемонстрировал положительный эффект линаглиптина на фоне стандартной ренопротективной терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на гломерулярную функцию у пациентов с СД 2 типа и альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение 30–3000 мг/г) [86]. За 24 недели терапии разница в снижении альбумин-креатининового соотношения по сравнению с плацебо составляла 28% (95% ДИ -47– -2; p = 0,0357), причем уменьшение альбуминурии не зависело от снижения гликемии и систолического артериального давления. В рамках двухлетнего исследования SAVOR-TIMI 53 (n = 16 492) саксаглиптин также способствовал значимому уменьшению альбумин-креатининового соотношения и/или замедлению прогрессирования альбуминурии

у пациентов с СД 2 типа и нормо-, микро- и макроальбуминурией и различной исходной СКФ [87]. Аналогично линаглиптину уменьшение альбуминурии на фоне саксаглиптина не коррелировало с сахароснижающим действием. Положительное влияние на функцию почек у пациентов с СД 2 типа отмечалось также у ситаглиптина [87] и вилдаглиптина [88]. Тем не менее из-за отсутствия доказательств улучшения почечных исходов (снижения риска развития или прогрессирования нефропатии) влияние ингибиторов ДПП-4 на функцию почек в настоящее время расценивается как нейтральное [4, 25].

Наряду с общим механизмом действия и классовыми эффектами ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по химической структуре (рис. 2), что обуславливает особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов. Основные различия между ингибиторами ДПП-4 каса-

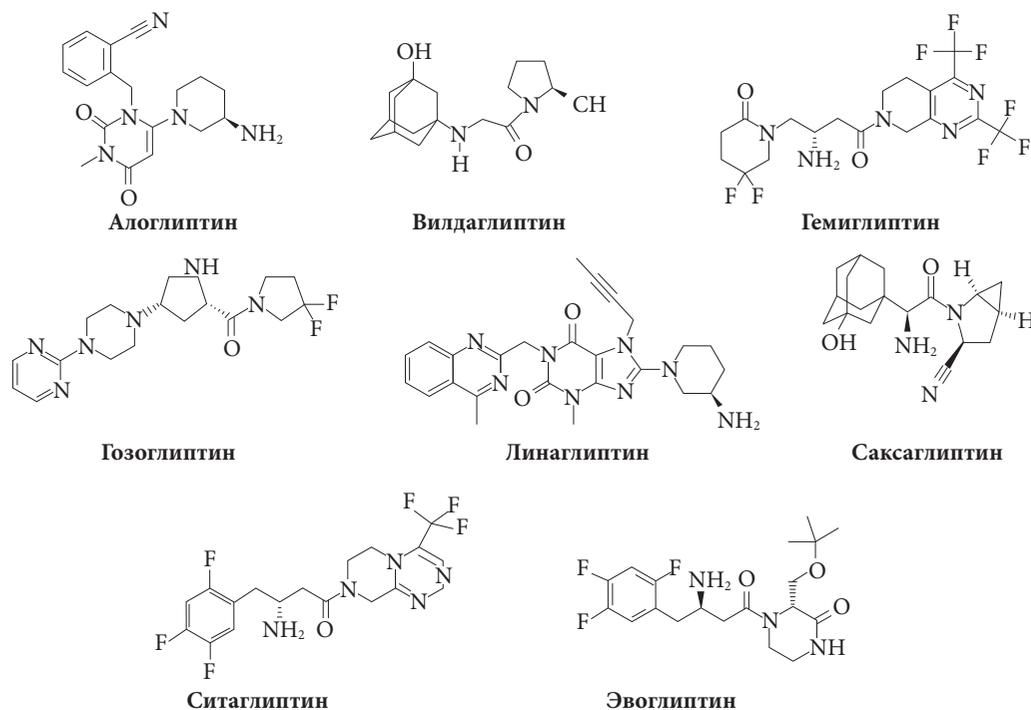


Рис. 2. Химическая структура ингибиторов ДПП-4, разрешенных для медицинского применения в РФ

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в РФ*

Параметр	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин	Эвоглиптин
Химическая природа	Пиримидиндион	Циано-пирролидин	Метилксантин	Циано-пирролидин	β -аминокислота (триазолопиперазин)	β -аминокислота (пиримидино-пиперидин)	Дифтор-пирролидин	Пиперазин
Доступные дозировки, мг	12,5, 25	50, 100	5	5	25, 50**, 100	50	20, 30	5
Средняя доза, мг/сут	25	100 (50 по два раза в день)	5	5	100	50	20	5
Биодоступность per os, %	~100	~85	~30	~67	~87	~63	~99	~50
C_{max}	110 нг/мл (25 мг)	397 мг/мл (100 мг)	9,6 нмоль/л (5 мг)	24 нг/мл (И), 47 нг/мл (М)	950 нмоль/л (100 мг)	62,7 нг/мл (50 мг)	215–273 нг/мл (20 мг)	5,6 мкг/л (5 мг)
T_{max} , ч	1–2	1,5–2	1,5–6	2	1–4	1,8	1	3,5–5,5
Связь с белками плазмы крови, %	20	9,3	70	< 10	38	29 (И), 24–48 (М)	11,5	46
V_d , л	417	70,5	368–918	151	198	НД	НД	НД
$T_{1/2}$, ч	21	2,8	120–184	2,5 (И), 3 (М)	12,5	17 (И), 24 (М)	20	33
Метаболизм	Минимальный: CYP3A4/5, CYP2D6	Гидролиз	Нет	CYP3A4/5	Минимальный: CYP3A4/5, CYP2C8	CYP3A4/5	CYP3A4/5, CYP2D6, конъюгация	CYP3A4/5, гидролиз
Активные метаболиты	1% количества, 3% активности***	Нет	Нет	50% количества, 50% активности***	Нет	10% количества, 200% активности***	Нет	Нет
Экскреция с мочой, %	63–76	85,4	5	75	75–87	63	77	46
Экскреция с калом, %	10–13	14,8	85	22	13–21	27	10,5	43
Экскреция в исходном виде, %	95	22,6	90	24	79	50	48,5	НД (< 50)

* Дозировки и средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров.

** Дозировки таблеток ситаглиптина 25 и 50 мг зарегистрированы, но до настоящего времени не поставляются в РФ.

*** По сравнению с исходным веществом.

Примечание. CYP – цитохром P450, И – исходное вещество, М – активный метаболит, НД – нет данных о величине параметра у человека.

ются активности и селективности, биодоступности, периода полувыведения, степени связывания с белками крови, метаболизма, экскреции, ограничений по применению у пациентов с нарушением функции почек и печени, потенциала лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетические особенности

Основные параметры, характеризующие всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ингибиторов ДПП-4, представлены в табл. 1 [13, 22, 26, 31, 89–100].

Всасывание

Большинство ингибиторов ДПП-4 обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, при этом она не зависит от приема пищи. Наибольшей биодоступностью характеризуются алоглиптин, гозоглиптин и ситаглиптин. Причина наименьшей биодоступности линаглиптина кроется в особенностях его всасывания в кишечнике. Являясь субстратом гликопротеина Р (Pgp), линаглиптин активно выводится из энтероцитов, что снижает его поступление в системный кровоток [101].

Как известно, Pgp представляет собой транспортер, зависящий от аденозинтрифосфата (АТФ) (насос), который находится на цитоплазматической мембране различных клеток и осуществляет выброс липофильных ксенобиотиков во внеклеточное пространство. Pgp обнаружен на мембране эпителия кишечника и проксимальных канальцев почек, клеток печени и эндотелиоцитов гистогематиче-

ских барьеров, в том числе гематоэнцефалического [102]. Главная задача Pgp заключается в ограничении поступления и ускорении выведения ксенобиотиков, включая лекарства, из организма. Описаны гендерные различия в содержании Pgp. Так, у мужчин экспрессия гена MDR1, кодирующего Pgp, в 2,4 раза выше, чем у женщин [103]. Кроме того, функция Pgp подвержена генетической вариабельности ввиду полиморфизма гена MDR1 [102]. Неодинаковое количество и/или активность Pgp могут быть причинами вариабельной фармакокинетики и эффективности препарата у разных пациентов. Активность Pgp может уменьшаться и увеличиваться под влиянием других препаратов, что требует учета потенциальных лекарственных взаимодействий. Среди препаратов разных фармакотерапевтических групп известно множество ингибиторов Pgp, например амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамо, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиронолактон, сертралин, флуоксетин [104]. К индукторам Pgp относятся, в частности, рифампицин, дексаметазон, морфин. Соответственно ингибиторы Pgp могут увеличить всасывание или замедлить экскрецию препарата – субстрата Pgp, что усилит его эффект. Индукторы Pgp способны привести к противоположному результату. Примечательно, что многие препараты являются одновременно субстратами Pgp и изоформы CYP3A4 цитохрома P450. Следует обратить внимание на предупреждение в инструкции

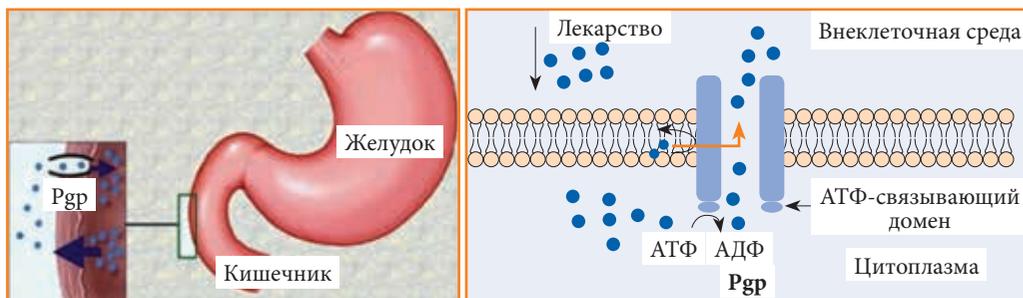
по медицинскому применению линаглиптина о том, что ритонавир как потенциальный ингибитор Pgp и CYP3A4 может вдвое увеличить площадь под кривой «концентрация – время» (AUC). Рифампицин как потенциальный индуктор Pgp и CYP3A4 способен снизить значение AUC линаглиптина в период равновесного состояния фармакокинетики [98].

Функционирование Pgp представлено на рис. 3 [105].

Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) и время ее достижения (T_{max}) не имеют определяющего значения при выборе и применении ингибитора ДПП-4. Во-первых, более значимым в терапии хронического заболевания является поддержание эффекта в течение суток, а не скорость достижения максимального эффекта. Во-вторых, контроль гликемии ингибиторами ДПП-4 опосредован инкретиновым эффектом ГПП-1 и «привязан» к постпрандиальным периодам на протяжении дня, а не ко времени приема препарата. Наконец, T_{max} у большинства препаратов находится в среднем диапазоне полтора – два часа и существенно не различается, а C_{max} зависит от принимаемой дозы препарата.

Распределение

Ингибиторы ДПП-4 имеют низкую или среднюю степень связывания с белками плазмы крови, варьирующуюся от 9% у вилдаглиптина до 70% у линаглиптина [31, 89, 90]. Таким образом, для ингибиторов ДПП-4 практически исключается лекарственное взаимодействие, обусловленное конкуренцией за переносчика, при одновременном приеме с препаратами, которые интенсивно (более чем на 90%) связываются с белками плазмы, например многими нестероидными противовоспалительными препаратами, amitриптилином, бензодиазепинами, верапамилом, фурсемидом. Объем распределения (Vd) от 70 до 1000 л у наиболее исследованных ингибиторов ДПП-4 свидетельствует о хорошем их проникновении в ткани [31, 89, 90].



Примечание. АДФ – аденозиндифосфат.

Рис. 3. Схема функционирования Pgp



Метаболизм

Алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин практически не метаболизируются в организме и выводятся преимущественно в неизменном виде [26, 31]. В ходе метаболизма алоглиптина образуется около 1% малоактивного метаболита, вклад которого в общий эф-

фект препарата, по-видимому, клинически незначим [31]. Около половины гемиглиптина подвергается метаболизму в печени, в основном с участием СУР3А4 [90, 91]. В результате метаболизма образуется активный метаболит, доля которого составляет 10% общего количества вещества,

однако его активность в два раза превышает активность исходной молекулы [91]. Остальные ингибиторы ДПП-4 подвергаются более интенсивному метаболизму в печени, характер которого имеет качественные различия у разных препаратов. Так, вилдаглиптин метаболизируется с по-

Таблица 2. Рекомендации по применению доступных в РФ ингибиторов ДПП-4 у пациентов с нарушением функции почек и печени, пожилых и одновременно принимающих другие препараты

Препарат	Контроль функции почек	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек*			Контроль функции печени	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени**		Коррекция дозы у пациентов старше 65 лет	Лекарственные взаимодействия***
		легкой степени	средней степени	тяжелой степени		легкой/средней степени	тяжелой степени		
Алоглиптин	Требуется	Не требуется	12,5 мг/сут	Прием противопоказан	Не требуется	Не требуется	Прием противопоказан	Не требуется****	Отсутствуют
Вилдаглиптин	Требуется	Не требуется	50 мг/сут	50 мг/сут	Требуется	Прием противопоказан****	Прием противопоказан****	Не требуется****	Отсутствуют
Линаглиптин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется****	Модуляторы СУР3А4 и Pgp могут изменить эффект препарата*****
Саксаглиптин	Требуется	Не требуется	2,5 мг/сут	2,5 мг/сут	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется****	Снизить дозу до 2,5 мг/сут при приеме с сильным ингибитором СУР3А4*****
Ситаглиптин	Требуется	Не требуется	50 мг/сут	25 мг/сут	Не требуется	Не требуется	Не исследовано	Не требуется*	Отсутствуют
Гемиглиптин	Требуется	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется****, с осторожностью*****	Не рекомендован совместный прием с сильным индуктором СУР3А4*****
Гозоглиптин	Требуется	Не требуется	20 мг/сут	Прием противопоказан	Требуется	Не рекомендуется****	Прием противопоказан****	Не требуется****	Отсутствуют
Эвоглиптин	Не требуется	Не требуется	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется****, с осторожностью*****	С осторожностью при совместном приеме с сильным ингибитором СУР3А4*****

* Градация нарушений функции почек: легкая (легкая и средняя) степень – клиренс креатинина более 50 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин/1,73 м²; средняя – клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин/1,73 м², тяжелая – клиренс креатинина менее 30 мл/мин или скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², включая терминальную стадию хронической болезни почек у пациентов, находящихся на гемодиализе или получающих процедуру гемодиализа (значения показателей приведены в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов).

** Градация нарушений функции печени (тяжести цирроза по шкале Чайлда – Пью): легкая степень (класс А) – 5–6 баллов, средняя (класс В) – 7–9 баллов, тяжелая (класс С) – 10–15 баллов (значения показателей указаны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов).

*** С целью уменьшения риска развития гипогликемии рекомендуется снижение дозы производных сульфонилмочевины и инсулина при одновременном применении с ингибитором ДПП-4.

**** У пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется, однако рекомендуется тщательный подбор дозы в связи с потенциальной возможностью снижения функции почек.

***** Включая пациентов с активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы как минимум в три (вилдаглиптин) или два с половиной (гозоглиптин) раза выше верхней границы нормы.

***** К сильным индукторам СУР3А4 относятся рифампицин, рифабутин, дексаметазон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, к индукторам Pgp – рифампицин, дексаметазон, морфин, зверобой продырявленный, к сильным ингибиторам СУР3А4 относятся в том числе итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, к индукторам Pgp – амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамол, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиронолактон, сертралин, флуоксетин и др.

***** Рекомендовано соблюдение мер предосторожности при применении ввиду недостаточности исследований.

мощью СУР-независимого гидролиза, поэтому, несмотря на свою интенсивность, он не зависит от влияния модуляторов системы цитохрома или уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазы, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий на данном этапе [26]. Для саксаглиптина характерен интенсивный печеночный СУРЗА4-зависимый метаболизм, в ходе которого образуется активный метаболит, однако его активность в два раза меньше активности исходного вещества [26, 31]. При одновременном приеме с сильными ингибиторами СУРЗА4 (итраконазолом, кетоконазолом, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы) дозу саксаглиптина необходимо снизить до 2,5 мг/сут во избежание риска развития нежелательных эффектов [26, 99]. Эвоглиптин и гозоглиптин метаболизируются в печени при участии СУРЗА4 с образованием неактивных метаболитов [89, 94, 95, 106].

Экскреция

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по периоду полувыведения ($T_{1/2}$). Данный показатель важен для поддержания эффекта на протяжении суток. Алоглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и эвоглиптин имеют достаточный $T_{1/2}$, что позволяет принимать препарат один раз в день. Существенно меньший $T_{1/2}$ у саксаглиптина и вилдаглиптина. Однако в отличие от препаратов, обладающих длительным $T_{1/2}$, но образующих нековалентную связь с ДПП-4, цианопирролидиновые производные вилдаглиптин и саксаглиптин связываются с ДПП-4 прочной ковалентной связью, что обеспечивает продолжительное ингибирование фермента, выходящее за ожидаемый интервал времени [107, 108]. Высвобождение этих двух препаратов происходит путем медленного гидролиза ковалентной связи. На практике это означает, что, несмотря на небольшой $T_{1/2}$ (менее пяти часов), саксаглиптин можно принимать один раз в сутки [26, 99]. В то же время

для поддержания стационарной плазменной концентрации и стабильного эффекта вилдаглиптин необходимо принимать два раза в день [26, 97]. В рандомизированном плацебоконтролируемом открытом исследовании с перекрестным дизайном у пациентов с СД 2 типа показано, что при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут (в частности, согласно рекомендуемой схеме в составе двойной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины [97]), а также саксаглиптина в дозе 5 мг/сут (рекомендованная средняя суточная доза) в течение пяти дней степень ингибирования ДПП-4 через 24 часа после приема последней дозы была значимо ниже, чем при аналогичной схеме приема ситаглиптина в дозе 100 мг/сут [108].

Экскреция ингибиторов ДПП-4 осуществляется почками и печенью. Вклад почечного и печеночного путей элиминации для разных препаратов неодинаков. Все рассматриваемые ингибиторы ДПП-4, за исключением линаглиптина и эвоглиптина, выводятся преимущественно почками посредством фильтрации и канальцевой секреции [22, 109, 110]. Следует отметить, что в этом случае почки являются основным путем элиминации, в том числе для активных метаболитов и неизменной части препаратов [26]. Линаглиптин практически полностью экскретируется с желчью и выводится с калом, поскольку почечному пути элиминации препятствует связь с белками крови [111]. Эвоглиптин выводится почками и печенью в равном соотношении [89].

Применение у особых категорий пациентов

Особенности метаболизма и экскреции ингибиторов ДПП-4 определяют тактику назначения препаратов пациентам с нарушенной функцией почек и печени. Ингибиторы ДПП-4 можно назначать при нарушенной функции почек. Однако для всех препаратов, за исключением линаглиптина (преимущественно печеночный путь элиминации), гемиглиптина (63%

выводится почками) и эвоглиптина (с гепаторенальной элиминацией), требуется редукция дозы на 50% в случае средней и тяжелой степени нарушения функции почек (табл. 2) [93–100]. Более строгие ограничения касаются ингибиторов ДПП-4, для которых почечный путь элиминации является основным и большая часть препарата экскретируется в неизменном виде, – алоглиптина, гозоглиптина и ситаглиптина. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек, включая лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, применение алоглиптина и гозоглиптина противопоказано, тогда как ситаглиптин может использоваться в одной четвертой суточной дозы.

Следует подчеркнуть, что рекомендации по снижению дозы ингибиторов ДПП-4 у пациентов с нарушенной функцией почек связаны не с вопросами безопасности, а с изменением фармакокинетики – при сниженном почечном клиренсе требуется меньшая доза препарата для достижения терапевтической концентрации в крови [26]. Маловероятно, что накопление препарата в крови приведет к появлению или усилению нежелательных явлений. Во-первых, ингибиторы ДПП-4 отличаются широтой терапевтического воздействия. Во-вторых, механизм их сахароснижающего эффекта не прямой, а опосредованный ГПП-1. И, следовательно, невозможно добиться сверхмаксимального ингибирования ДПП-4 и существенного прироста активного ГПП-1 при увеличении дозы препарата. В-третьих, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о переносимости ингибиторов ДПП-4, сопоставимой с переносимостью плацебо, у пациентов с нарушенной функцией почек, в том числе находящихся на гемодиализе [112, 113]. Согласно инструкциям по медицинскому применению ингибиторов ДПП-4, имеющих преимущественно почечный путь элиминации, при их назначении рекомендуется осуществлять оценку функции почек до на-



чала и в процессе лечения. В то же время регулярный контроль функции почек входит в число диагностических процедур при диспансерном наблюдении за пациентами с СД 2 типа [4]. Поэтому указание в инструкции об отсутствии необходимости контроля функции почек должно восприниматься критически.

Ввиду благоприятного профиля безопасности (минимального риска развития гипогликемии, отсутствия нефро-, гепато- и кардиотоксичности), низкого риска лекарственных взаимодействий, переносимости, сопоставимой с плацебо, сохранения эффекта независимо от возраста ингибиторы ДПП-4 признаны препаратами выбора для лечения СД 2 типа у пожилых [4]. При этом как таковых возрастных ограничений, требующих коррекции дозы препаратов, не существует. Тем не менее у лиц

старше 65 лет рекомендуется более аккуратный подбор дозы ингибитора ДПП-4 в связи с возрастным снижением функции почек [93–100].

Большинство ингибиторов ДПП-4, за исключением алоглиптина, вилдаглиптина и гозоглиптина, могут применяться при нарушении функции печени разной степени тяжести без дополнительных ограничений и контрольных исследований. Это касается и линаглиптина, экскретируемого преимущественно печенью. Показано, что у пациентов с тяжелым нарушением функции печени однократный или повторный прием линаглиптина не сопровождался увеличением общего количества препарата в крови (AUC) [114]. Предполагается, что нарушение метаболической функции печени не имеет значения для фармакокинетики линаглиптина, который

на 90% выводится в неизменном виде (при условии сохранности билиарного пути экскреции). Очевидно, у больных с тяжелой степенью нарушения функции печени не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина, так же как других ингибиторов ДПП-4 со значительной первичной почечной экскрецией, хотя о применении препарата у данной категории больных не сообщалось [100].

Для применения саксаглиптина, подвергающегося интенсивному печеночному метаболизму, также отсутствуют дополнительные ограничения, связанные с патологией печени, поскольку даже при тяжелой печеночной недостаточности увеличение количества препарата в плазме крови расценивалось в исследованиях как клинически незначимое [115]. В этом случае, вероятно,

Таблица 3. Фармакодинамические параметры ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в РФ*

Параметр	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин	Эвоглиптин
Средняя доза, мг/сут	25	100 (50 по два раза в день)	5	5	100	50	20	5
IC ₅₀ для ДПП-4, нмоль/л**	24	62	1	50	19	6,3	13	0,98
Максимальное ингибирование ДПП-4, %	~90	~95	~80	~80	~97	НД	НД	~91
Ингибирование ДПП-4 через 24 часа после одной дозы, %***	~75	< 40 (≈80 через 12 часов)	~70	~70	> 80	~70	> 80	> 80
Увеличение ГПП-1 в плазме, раз****	3–4	2–3	2–3	1,5–2	2–3	НД	НД	1,5–2,1
Селективность к ДПП-4/ДПП-8, раз	> 14 000	270	40 000	390	> 2660	10 560	620	6000
Селективность к ДПП-4/ДПП-9, раз	> 14 000	32	> 10 000	77	> 5550	2940	530	6000
Селективность к ДПП-4/ДПП-2, раз	> 14 000	> 100 000	> 100 000	> 50 000	> 5550	> 25 000	256	> 20 000
Селективность к ДПП-4/РАР-α, раз	> 14 000	285	89	> 4000	> 5550	> 41 000	НД	> 20 000
Селективность к ДПП-4 в целом	Высокая	Умеренная	Умеренная	Умеренная	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая

* Средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров.

** Растворимая ДПП-4 человека (*in vitro*).

*** ДПП-4 в плазме крови человека (*ex vivo*).

**** Усиливаемый препаратом прирост концентрации активного ГПП-1 в плазме после приема пищи.

Примечание. НД – нет данных о величине параметра у человека.

возрастает нагрузка на почечный путь элиминации саксаглиптина. До настоящего времени вилдаглиптин запрещен к применению у пациентов с любым нарушением функции печени, в том числе с уровнями трансаминаз печени, в три раза и более превышающими верхнюю границу нормы [97]. Запрет связан с отдельными сообщениями об увеличении активности печеночных ферментов на фоне приема вилдаглиптина. Вместе с тем проведенный метаанализ 38 исследований не выявил увеличения риска гепатотоксичности, в том числе возрастания активности трансаминаз, при применении вилдаглиптина в средней суточной дозе 50 мг два раза в день в течение 12–104 недель по сравнению с контролем [116]. Алоглиптин и гозоглиптин противопоказаны при тяжелом нарушении функции печени [94, 97].

Лекарственные взаимодействия

В целом для класса ингибиторов ДПП-4 лекарственные взаимодействия нечасты, поэтому необходимость коррекции дозы возникает редко.

Как было отмечено ранее, фармакокинетические лекарственные взаимодействия могут быть связаны с модуляцией системы цитохрома P450 и гликопротеина P. Сами ингибиторы ДПП-4 либо не влияют на активность цитохрома и Pgp, либо являются их слабыми ингибиторами [31, 93–100]. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 не оказывают клинически значимого воздействия на одновременно применяемые препараты, относящиеся к субстратам метаболических и транспортных систем организма. Однако фармакокинетика гемиглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и эвоглиптина может изменяться под влиянием сильных модуляторов СУРЗА4. В случае линаглиптина – при совместном приеме с модуляторами Pgp (см. табл. 2).

Тактика минимизации риска лекарственных взаимодействий для данных препаратов включает различные меры – от мониторинга состояния пациента до изменения

дозы или отказа от применения сильного модулятора цитохрома P450.

Фармакодинамические особенности

Параметры, характеризующие активность (силу действия) и селективность ингибиторов ДПП-4, представлены в табл. 3 [13, 22, 26, 31, 89–91, 106, 109, 110].

Активность

Ингибирующая активность препаратов *in vitro* оценивается по величине константы ингибирования (K_i) или концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}). Применительно к ингибиторам ДПП-4 величина IC_{50} показывает, сколько препарата необходимо для уменьшения активности ферментативного процесса, управляемого ДПП-4, на 50% [31, 109]. Чем меньше IC_{50} , то есть чем меньше требуется препарата для снижения активности ДПП-4, тем он активнее.

Современные ингибиторы ДПП-4 представляют собой высокоактивные препараты с IC_{50} в диапазоне от ~1 нмоль/л у линаглиптина и эвоглиптина до 50–62 нмоль/л у саксаглиптина и вилдаглиптина [13, 22, 26, 31, 89, 90, 106, 109, 110]. Таким образом, менее активными являются саксаглиптин и вилдаглиптин.

С клинической точки зрения критерием активности является максимальная степень ингибирования ДПП-4 и еще более важный параметр – процент ингибирования ДПП-4 через 24 часа после приема препарата (на минимуме концентрации препарата в крови). Ингибирование ДПП-4 на 90% и выше достигается примерно через 15 минут после приема алоглиптина, эвоглиптина, вилдаглиптина и ситаглиптина (наибольшая величина – 97%) [22, 89, 90, 106, 117]. Через 24 часа наиболее стойкий эффект (ингибирование более 80% плазменной ДПП-4) демонстрируют ситаглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин, а также вилдаглиптин с учетом приема полной суточной дозы с интервалом 12 часов [22, 89, 90, 106, 117]. Показано,

что для поддержания концентрации ГПП-1 и ГИП, достаточной для достижения клинически значимого гликемического эффекта, необходимо ингибирование как минимум 80% активности ДПП-4 в течение суток [118].

Активность ингибиторов ДПП-4 также можно оценить по постпрандиальному приросту концентрации активного ГПП-1 в плазме крови. У здоровых добровольцев при приеме ингибиторов ДПП-4 она возрастала в полтора – четыре раза. Наиболее выраженный прирост отмечался на фоне алоглиптина [31].

Селективность

Избирательность действия ингибитора ДПП-4 – важный параметр, влияющий на безопасность препарата. Как было упомянуто выше, ДПП-4 принадлежит к семейству гомологичных дипептидаз, включающему также ДПП-8, 9 и 2, FAP-α. Степень аминокислотной идентичности ДПП-4 с родственными ферментами варьируется от 26 (с ДПП-8) до 52% (с FAP-α) [119]. Однако субстратная специфичность и, следовательно, функция ферментов различна и в отношении прочих дипептидаз до конца не раскрыта. Некоторые прототипы ингибиторов ДПП-4 в доклинических исследованиях продемонстрировали значительную токсичность, которая, как предполагается, могла быть связана с ингибированием ДПП-8 и/или ДПП-9. В частности, селективное ингибирование ДПП-8 и ДПП-9 ассоциировалось с повышением смертности, развитием ретикулоцитопении, увеличением селезенки и поражением желудочно-кишечного тракта у животных [109]. Избирательные ингибиторы ДПП-2 также вызвали ретикулоцитопению. Несмотря на дискуссионный характер связи патологических изменений с ингибированием гомологичных дипептидилпептидаз [120], высокая селективность препарата в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения минимизации риска побочных эффектов [15, 121].

Селективность действия ингибитора ДПП-4 оценивается по соотношению IC_{50} для гомологичных дипептидаз (ДПП-8, 9 и 2, FAP- α) и IC_{50} для ДПП-4 [109]. Чем выше величина этого соотношения, тем более селективным в отношении ДПП-4 является препарат. Аналогичным образом для оценки селективности действия препаратов можно использовать величину K_i . За некую суррогатную границу селективности принята 100-кратная разница [109]. На этом основании выделяют высокоселективные ингибиторы ДПП-4 (препараты второго поколения по определению T.W. Geldern и J.M. Trevillyan), которые ингибируют ДПП-4 как минимум в 100 раз избирательнее, чем ДПП-2, 8, 9 и FAP- α [15, 90, 117, 122]. К высокоселективным относятся алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин [15, 90, 117]. Если селективность в отношении ДПП-4 и одной из гомологичных дипептидаз менее 100, препарат считают умеренно селективным (препарат первого поколения). Соответственно к умеренно селективным относятся вилдаглиптин, линаглиптин и саксаглиптин [90, 117]. Несмотря на существенные различия в селективности ингибиторов ДПП-4 *in vitro*, до настоящего времени не получено данных о возникновении у пациентов нежелательных эффектов, связанных с неселективным ингибированием дипептидаз [26].

Лекарственные взаимодействия

При применении ингибиторов ДПП-4 в составе комбинированной сахароснижающей терапии возможно развитие гипогликемических состояний. С целью уменьшения риска развития гипогликемии при одновременном применении с ингибиторами ДПП-4 производных сульфонилмочевины и инсулина рекомендуется снижение дозы последних. Как отмечалось ранее, комбинация ингибиторов ДПП-4 с ингибиторами АПФ может увеличить риск ангионевротического отека

вследствие накопления брадикинина и субстанции P [39].

Известно также о редком лекарственном взаимодействии линаглиптина с метформином или производными сульфонилмочевины, проявляющемся в виде кашля (2,4% линаглиптин против 1,1% плацебо) [123]. Кашель может быть обусловлен накоплением кининов, однако требуется дополнительное изучение данного эффекта, поскольку о нем не сообщалось при применении других ингибиторов ДПП-4. Кроме того, необходимо уточнение роли метформина и производных сульфонилмочевины в его возникновении.

Гликемический профиль

Метаанализ 83 рандомизированных контролируемых исследований, в котором сравнивалась эффективность алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина в режиме монотерапии и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином, не выявил значимой разницы между ингибиторами ДПП-4 в отношении динамики HbA1c, массы тела, доли пациентов, достигших HbA1c менее 7%, а также частоты гипогликемических событий [124]. Сетевой метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований также свидетельствовал об одинаковом гликемическом эффекте алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина в составе тройной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины [125].

Проведено несколько прямых сравнительных исследований ингибиторов ДПП-4 с репрезентативной выборкой и достаточной для оценки гликемического эффекта продолжительностью терапии. Эти исследования планировались с целью доказать не меньшую эффективность препаратов по сравнению с ситаглиптином, то есть заранее устанавливалось критическое значение верхней границы 95% ДИ для разницы средних концентраций HbA1c между груп-

пами. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ($n = 425$) 24-недельный прием гемиглиптина в дозе 50 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут в дополнение к метформину способствовал снижению HbA1c в параллельных группах на 0,77 и 0,80% соответственно [126]. Доля достигших HbA1c менее 7% составила 54 и 49% соответственно.

В аналогичном по дизайну 18-недельном исследовании ($n = 801$) применение саксаглиптина в дозе 5 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут, добавленных к метформину, привело к снижению HbA1c в среднем на 0,52 и 0,62% [127]. У 26 и 29% пациентов по окончании исследования уровень HbA1c не превышал 6,5%. При этом ситаглиптин эффективнее саксаглиптина контролировал уровень гликемии натощак. Концентрация глюкозы снизилась на 0,90 и 0,60 ммоль/л (средняя разница 0,30 ммоль/л, 95% ДИ 0,08–0,53).

В двойном слепом рандомизированном исследовании ($n = 184$) подтверждена не меньшая эффективность эвоглиптина по сравнению с эффективностью ситаглиптина. У пациентов с недостаточным эффектом на фоне метформина добавление ингибиторов ДПП-4 способствовало уменьшению уровня HbA1c через 24 недели на 0,55 и 0,48% соответственно [128].

Сопоставимый гликемический эффект отмечался у вилдаглиптина и ситаглиптина в рандомизированном двойном слепом 24-недельном исследовании у пациентов с СД 2 типа и тяжелым нарушением функции почек ($n = 148$) [129].

Вотечественном исследовании 12-недельная монотерапия гозоглиптином в дозе 20–30 мг/сут или вилдаглиптином в дозе 50–100 мг/сут привела к снижению HbA1c на 0,93 и 1,03% соответственно. Целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ достигли 41,0 и 44,5% пациентов ($p = 0,53$) [130].

Гликемический эффект конкретных ингибиторов ДПП-4, применяемых в режиме монотерапии и в дополнение к оптимальным



дозам метформина, на основании результатов двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24–26 недель или иной продолжительности в отсутствие альтернативы представлен в табл. 4 [126, 128, 131–156].

Принцип индивидуального подхода к терапии СД 2 типа предполагает назначение стартовой двойной терапии, если исходный HbA1c превышает целевой уровень на 1,0–2,5% [4]. В таблице 5 приведены результаты рандомизированных контролируемых исследований стартовой комбинированной терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином [134, 136, 142, 157–159]. Средний исходный уровень HbA1c в рамках данных

исследований был относительно более высоким, чем в исследованиях со стартовой монотерапией метформином и добавлением ингибиторов ДПП-4 в последующем. Необходимо подчеркнуть, что на величину гликемического эффекта помимо свойств препарата существенно влияют особенности пациента (анамнез СД, степень приверженности рекомендациям по модификации образа жизни, исходный уровень HbA1c и др.). В частности, метаанализ 59 рандомизированных исследований десяти групп сахароснижающих препаратов, включая инсулин, показал, что наиболее выраженный эффект достигался у пациентов с исходно более высокой гипергликемией (уровнем HbA1c), неза-

висимо от класса препарата [160]. Эта тенденция прослеживается при анализе результатов, представленных в табл. 4 и 5.

Что касается зависимости гликемического эффекта от фармакологических характеристик ингибиторов ДПП-4, то наиболее тесная связь амплитуды снижения HbA1c обнаружена со средним процентом ингибирования ДПП-4 в течение интервала дозирования [161]. Имеет также значение положительная корреляция с долей времени в течение 24 часов, когда сохранялось ингибирование более 80% ДПП-4, и процент ингибирования ДПП-4 на фоне минимальной концентрации препарата в крови (или в конце интервала дозирования) [161]. Данный факт объясня-

Таблица 5. Гликемический эффект ингибиторов ДПП-4 в составе стартовой комбинированной терапии с метформином на основании результатов двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24 недели*

Параметры	Алоглиптин 12,5 мг два раза в день		Вилдаглиптин 50 мг два раза в день		Линаглиптин 2,5 мг два раза в день		Саксаглиптин 5 мг/сут	Ситаглиптин 50 мг два раза в день		Гемиглиптин 50 мг/сут
	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 два раза в день	1000 два раза в день	500 один раз в день**	500 два раза в день	1000 два раза в день	1000–2000 один раз в день
Исходный HbA1c, %	8,45		8,7		8,7		9,4	8,79	8,76	8,65
Изменение HbA1c, %	-1,22	-1,55	-1,6	-1,8	-1,2	-1,6	-2,5	-1,4	-1,9	-2,06
Количество достигших HbA1c < 7%, %	47,1	59,5	55,4	65,4	30,1	53,6	60,3	43	66	82,4
Автор исследования	R.E. Pratley et al. [157]		E. Bosi et al. [134]		T. Naak et al. [136]		M. Jadzinsky et al. [158]	B.J. Goldstein et al. [159]		S. Lim et al. [142]

* Соответствующих исследований эвоглиптина и гозоглиптина не найдено.

** Доза метформина титровалась с первой по пятую недели с шагом 500 мг/сут до максимальной суточной дозы 2000 мг.

Таблица 6. Эффективность ингибиторов ДПП-4 по сравнению с производными сульфонилмочевины при интенсификации терапии метформином по результатам рандомизированных клинических исследований фазы III продолжительностью 104 недели*

Препараты сравнения и их суточная доза	Количество пациентов, абс.	Исходный HbA1c, %	Изменение HbA1c, %	Количество достигших HbA1c < 7%, %	Исходная масса тела, кг	Изменение массы тела, кг	Количество пациентов с гипогликемией, %	Автор исследования
Алоглиптин 12,5 мг	2639	7,6	-0,68	45,6	85,3	-0,68	2,5	S. Del Prato et al. [164]
Алоглиптин 25 мг			-0,72	48,5	86,3	-0,89	1,4	
Глипизид до 20 мг			-0,59	42,8	85,6	+0,95	23,2	
Вилдаглиптин 100 мг	3118	7,3	-0,10	36,9	89,5	-0,3	2,3	D.R. Matthews et al. [168]
Глимепирид до 6 мг			-0,10	38,3	88,9	+1,2	18,2	
Линаглиптин 5 мг	1552	7,7	-0,16	30	86,1	-1,4	7	B. Gallwitz et al. [167]
Глимепирид до 4 мг			-0,36	35	86,8	+1,3	36	
Саксаглиптин 5 мг	858	7,7	-0,41	23,1	88,7	-1,5	3,5	B. Göke et al. [166]
Глипизид до 20 мг			-0,35	22,7	88,6	+1,3	38,4	
Ситаглиптин 100 мг	1172	7,3	-0,54	63	88,5	-1,6	5	T. Seck et al. [165]
Глипизид до 20 мг			-0,51	59	90,3	+0,7	34	

* Соответствующих исследований гемиглиптина, эвоглиптина и гозоглиптина не найдено.

ет сопоставимую эффективность ранних ингибиторов ДПП-4, обладающих оптимальными фармакодинамическими параметрами (ситаглиптина, вилдаглиптина и алоглиптина), с более поздними. Вместе с тем обращает внимание несопоставимо меньший объем качественных клинических исследований новых ингибиторов ДПП-4, что требует определенной сдержанности в интерпретации доступных результатов.

В одном из ранних метаанализов, обобщившем результаты долгосрочных рандомизированных клинических исследований, показано снижение гликемической эффективности ингибиторов ДПП-4 на втором году терапии [162]. В этот период наблюдалось увеличение уровня HbA1c. Однако в более позднем метаанализе было установлено, что прием ингибиторов ДПП-4 по сравнению с использованием производных сульфонилмочевины ассоциировался со значимо меньшим увеличением уровня HbA1c с 24–28-й по 104-ю недели терапии (средняя разница -0,16% (95% ДИ -0,21– -0,11; $p < 0,001$)) и с 52-й по 104-ю недели (средняя разница -0,06% (95% ДИ -0,10– -0,02; $p = 0,001$)) [163]. Это свидетельствует о несколько более стойком характере сахароснижающего эффекта глиптинов по сравнению с производными сульфонилмочевины при длительном (более двух лет) лечении.

Результаты долгосрочных сравнительных исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 и производных сульфонилмочевины при интенсификации монотерапии метформином представлены в табл. 6 [164–168]. Анализируя данные, можно выделить ингибиторы ДПП-4 с менее выраженным гликемическим эффектом, чем у производных сульфонилмочевины (линаглиптин), и схожим, однако более стойким (алоглиптин и ситаглиптин). При этом ситаглиптин по сравнению с алоглиптином способствовал более выраженному снижению массы тела. Гипогликемические эпизоды при приеме ингибиторов ДПП-4 были редки. Их относительная ча-

стота была сопоставима с таковой на фоне применения препарата сульфонилмочевины.

Стабильный гликемический эффект ситаглиптина подтвержден в ретроспективном исследовании стартовой комбинированной терапии с метформином [169]. Согласно полученным результатам, через год ответ на лечение (в виде поддержания целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ или снижения HbA1c на 0,8% и более) сохранялся у 72,2% пациентов. Через четыре года терапии у 35,4% больных уровень HbA1c не превышал $7,0 \pm 0,9\%$. Это позволило сделать вывод о сохранении эффекта ситаглиптина при длительном (более четырех лет) применении. Наиболее значимым независимым предиктором стойкости эффекта признан высокий исходный уровень HbA1c. При всех различиях и ограничениях, связанных с дизайном исследования, четырехлетний гликемический эффект ситаглиптина при ретроспективном анализе оказался сопоставим с двухлетней эффективностью других ингибиторов ДПП-4 в проспективных исследованиях (см. табл. 6).

Части пациентов со значительной гипергликемией в дебюте заболевания (HbA1c более чем на 2,5% превышает индивидуальное целевое значение [4]), а также пациентам с недостаточным контролем гликемии на фоне комбинированной терапии с метформином [4, 25] возможно назначение комбинации из трех сахароснижающих средств.

Сетевой метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований ($n = 3261$), в котором сравнивалась эффективность 24–26-недельной терапии с добавлением одного из ингибиторов ДПП-4 (алоглиптина в дозе 25 мг/сут, вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут, линаглиптина в дозе 5 мг/сут, саксаглиптина в дозе 5 мг/сут или ситаглиптина в дозе 100 мг/сут) к комбинации метформина с препаратом сульфонилмочевины, не выявил статистически значимых различий в снижении HbA1c [125]. В самостоятельных

исследованиях у пациентов, получавших комбинацию метформина с производным сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4 способствовали дополнительному снижению HbA1c на 0,62% (алоглиптин, линаглиптин), 0,66% (саксаглиптин), 0,76% (вилдаглиптин) и 0,89% (ситаглиптин) [125]. В последние годы особое внимание уделяется изучению комбинаций ингибиторов ДПП-4 с ингибиторами НГЛТ-2 в качестве стартовой терапии [170–172] или для интенсификации терапии метформином [173–181].

Метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований ($n = 2082$) с минимальной продолжительностью 12 недель показал, что двойная комбинированная терапия ингибитором НГЛТ-2 и ингибитором ДПП-4 по сравнению с монотерапией ингибитором ДПП-4 способствовала большему снижению HbA1c (средняя взвешенная разница составила 0,6% (95% ДИ 0,5– 0,7)), глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, а также массы тела [182]. При этом не отмечалось повышения риска гипогликемических событий, как и инфекций мочевых путей, но не генитальных инфекций – характерных побочных эффектов ингибиторов НГЛТ-2.

Важные выводы относительно частоты урогенитальных инфекций на фоне двойной терапии ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 сделаны в метаанализе пяти рандомизированных контролируемых исследований [183]. Оказалось, что по сравнению с монотерапией ингибиторами НГЛТ-2 комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 сопровождалась снижением частоты генитальных инфекций. Так, относительный риск составил 0,51 (95% ДИ 0,28– 0,92). Кроме того, при анализе базы данных системы фармаконадзора США, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) установлена значимо меньшая частота сообщений о возникновении урогенитальных инфекций, связанных с возможным приемом



комбинации ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2, чем с использованием только ингибиторов НГЛТ-2. Разница составила 26%. Пропорциональный риск 0,74 (95% ДИ 0,61–0,90). Авторы сделали вывод о способности ингибиторов ДПП-4 снижать частоту урогенитальных инфекций, ассоциированных с терапией ингибиторами НГЛТ-2.

Еще один метаанализ был проведен для оценки эффективности двойной ингибиторной терапии [184]. Он включал 14 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 4828$) продолжительностью 24–52 недели. Показано, что добавление ингибитора НГЛТ-2 к ингибитору ДПП-4, в том числе в комбинации с метформином, способствовало снижению HbA1c в среднем на 0,71%, глюкозы натощак – на 25,62 мг/дл (1,4 ммоль/л), постпрандиальной гликемии – на 44 мг/дл (2,4 ммоль/л), массы тела – на 2,05 кг, систолического артериального давления – на 5,90 мм рт. ст. При этом ингибиторы НГЛТ-2 повышали концентрацию общего холестерина плазмы крови на 3,24%, в основном за счет увеличения уровня липопротеинов высокой плотности на 6,15%. Уровень липопротеинов низкой плотности повысился на 2,55%. Добавление ингибитора ДПП-4 к ингибитору НГЛТ-2 (в том числе в комбинации с метформином) ассоциировалось с меньшим гликемическим эффектом. Так, уровень HbA1c снизился на 0,31%, глюкозы натощак – на 8,94 мг/дл (0,5 ммоль/л). Однако такая терапия привела к снижению концентрации общего холестерина на 1,48%, триглицеридов – на 3,25%. Кроме того, комбинация с ингибитором ДПП-4 позволила уменьшить дозу ингибитора НГЛТ-2, поскольку способствует достижению одинаковой или даже большей эффективности последних в меньших дозах. К сожалению, в данном метаанализе не подтвердилась способность ингибиторов ДПП-4 снижать частоту генитальных инфекций, связанных с приемом ингибиторов НГЛТ-2. По сравнению

с терапией ингибиторами ДПП-4 комбинированная терапия ингибиторами НГЛТ-2 и ДПП-4 повышала риск генитальных инфекций более чем в пять раз. Относительный риск составил 5,31 (95% ДИ 1,39–20,32). Тем не менее комбинированная терапия двумя ингибиторами была связана с меньшим риском хронических генитальных инфекций по сравнению с терапией только ингибиторами НГЛТ-2. Относительный риск – 0,61 (95% ДИ 0,39–0,96).

Отдельные аспекты безопасности

Одним из важных преимуществ ингибиторов ДПП-4 является благоприятный профиль переносимости и безопасности. В большинстве случаев побочные эффекты в рамках исследований фазы III носили легкий характер и не требовали отмены препаратов [29, 185]. Долгосрочные клинические исследования, в том числе в отношении сердечно-сосудистой безопасности, а также более чем десятилетнее использование в клинической практике и, соответственно, пострегистрационный фармаконадзор не выявили серьезных отклонений в профиле безопасности и непредвиденных рисков применения ингибиторов ДПП-4 [29, 164–168, 186–189]. Особенно важно, что благоприятный профиль безопасности ингибиторов ДПП-4 распространяется на пожилых лиц и пациентов с нарушением функции почек [26, 185].

Гипогликемические эпизоды

Из анализа 63 систематических обзоров следует, что частота гипогликемий при приеме ингибиторов ДПП-4 сопоставима с таковой при использовании плацебо и агонистов рецепторов ГПП-1 и значительно ниже, чем при лечении производными сульфонилмочевины [190]. В метаанализе 16 исследований ($n = 15\,176$ пациентов) частота гипогликемических событий при приеме ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины на протяжении 12, 52 и 104 недель составила 6, 3, 4 и 20, 24, 27% соответственно [191].

Панкреатическая безопасность

Дискуссия о безопасности инкретиновой терапии в отношении поджелудочной железы [192, 193] побудила экспертов Европейского медицинского агентства и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к всесторонней оценке доклинических и клинических данных. В результате этой оценки не было выявлено причинно-следственной связи между инкретиновой терапией и поражением поджелудочной железы [194, 195].

Данные о наличии связи между приемом ингибиторов ДПП-4 и увеличением риска развития острого панкреатита противоречивы. Они не подтвердились в объединенном анализе результатов исследований фазы III и исследований безопасности. Отношение шансов составило 1,07 (95% ДИ 0,72–1,58) [196]. В метаанализе 60 исследований, 55 из которых были рандомизированными ($n = 33\,350$), отношение шансов также составило 1,11 (95% ДИ 0,57–2,17) [197]. Однако выполненный в 2019 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 24 недели и более ($n = 59\,404$) выявил статистически значимую связь между использованием ингибиторов ДПП-4 и риском развития острого панкреатита. Отношение шансов составило 1,72 (95% ДИ 1,18–2,53), величина индекса потенциального вреда (Number Needed to Harm – NNH) – 1066 пациентов [198]. Наконец, метаанализ 2020 г., включивший 164 рандомизированных контролируемых исследования, в том числе новых ингибиторов ДПП-4 (гемиглиптина, эвоглиптина, анаглиптина, омариглиптина, тенеглиптина и трелаглиптина), продолжительностью 24 недели и более ($n = 130\,255$), не выявил связи между приемом препаратов и повышением риска острого панкреатита. Отношение шансов – 1,13 (95% ДИ 0,86–1,47) [199]. Необходимо учитывать, что риск возникновения острого панкреатита у пациентов с СД

2 типа в отсутствие каких-либо внешних факторов повышен приблизительно в два раза [200]. Информация о риске острого панкреатита, его симптомах и мерах предосторожности, а также предупреждение для лиц с острым панкреатитом в анамнезе включаются в инструкции по медицинскому применению ингибиторов ДПП-4. При возникновении острого панкреатита на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 ее прекращают и далее не возобновляют.

Повышенный риск развития рака поджелудочной железы при приеме ингибиторов ДПП-4 в вышеупомянутых метаанализах 2019 и 2020 гг. не подтвердился. Отношение шансов составило 0,65 (95% ДИ 0,35–1,21) [198] и 0,86 (95% ДИ 0,60–1,24) [199].

Сердечно-сосудистая безопасность

Крупномасштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4 CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS не выявили негативного влияния линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина на частоту атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, а также на течение хронической сердечной недостаточности (за исключением саксаглиптина) [186–189]. Данные исследования проводились с учетом требований FDA к пред- или пострегистрационной оценке сердечно-сосудистых исходов новых препаратов для лечения СД 2 типа (рекомендации 2008 г. в настоящее время пересматриваются [201]). Эти требования касаются продолжительности исследования (минимум два года), включения пациентов высокого риска (пожилых, с прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сниженной функцией почек) и оценки комбинированной конечной точки (как минимум трех больших сердечно-сосудистых событий – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта) и др. Все четыре вышеуказанных ингиби-

тора ДПП-4 не увеличивали частоту наступления комбинированной конечной точки по сравнению с плацебо или активным контролем. Прием саксаглиптина в отличие от трех других ингибиторов ДПП-4 ассоциировался с небольшим, но статистически значимым увеличением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности при сравнении с плацебо. Абсолютная частота госпитализаций составила 3,5 и 2,8% соответственно, отношение рисков – 1,27% (95% ДИ 1,07–1,51) [186].

Вилдаглиптин, как и новые ингибиторы ДПП-4, не зарегистрированы в США (в том числе гемиглиптин, гозглиптин и эвоглиптин), не проходил подобных испытаний. Однако сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина подтверждена в двух метаанализах [202, 203]. В частности, установлено отсутствие увеличения частоты больших сердечно-сосудистых событий и риска развития или прогрессирования хронической сердечной недостаточности (включались исследования с участием пациентов группы высокого риска, имевших застойную сердечную недостаточность, нарушение функции почек средней или тяжелой степени).

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 – современный класс сахароснижающих препаратов второй линии терапии СД 2 типа при недостаточной эффективности или непереносимости метформина, в особенности у пациентов, склонных к гипогликемии (пожилых, с нарушением функции почек) или набору веса и отдающих предпочтение пероральной терапии. Внедрению ингибиторов ДПП-4 в клиническую практику предшествовало изучение физиологии инкретиновых гормонов и глюкозозависимого характера их действия.

Как класс ингибиторы ДПП-4 характеризуются умеренным гликемическим эффектом и благоприятным профилем безопасности, отсутствием воздействия на массу

тела, нейтральным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы, низким риском гипогликемии, возможностью комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в том числе инсулином, низким риском лекарственных взаимодействий, устойчивостью эффекта и наличием плейотропных свойств. Они всесторонне изучены и имеют потенциал для расширения сферы применения, в частности в неврологии.

Вместе с тем ингибиторы ДПП-4 отличает значительная химическая гетерогенность, с которой связывают различия в фармакокинетике и фармакодинамике: метаболизме, элиминации, продолжительности действия, ингибирующей активности и селективности. Минимальные различия тем не менее позволяют максимально индивидуализировать подбор ингибитора ДПП-4 и его дозы пациенту с хронической болезнью почек, нарушением функции печени, принимающего препараты по поводу сопутствующих заболеваний. Кроме того, нельзя исключить разную активность и неодинаковую устойчивость гликемического эффекта ингибиторов ДПП-4 при длительной терапии.

Новые препараты ингибиторов ДПП-4, доступные в России, уступают давно зарекомендовавшим себя представителям данного класса по объему клинических исследований, прежде всего долгосрочных, включая оценку сердечно-сосудистой безопасности. Напротив, первый в классе ситаглиптин сохраняет позиции эталонного ингибитора ДПП-4, обладающего высокой ингибирующей активностью и устойчивым на протяжении длительного времени гликемическим эффектом, минимальным риском лекарственных взаимодействий и подтвержденной безопасностью, в том числе в отношении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением/недостаточностью функции почек. 📄



Литературы

1. *International Diabetes Federation*. Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium, 2019 // <https://www.diabetesatlas.org>. Дата обращения 21.08.2020.
2. *Glovaci D., Fan W., Wong N.D.* Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Curr. Cardiol. Rep.* 2019. Vol. 21. № 4. P. 21.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.* Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
4. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2019.
5. *Nauck M.A., Meier J.J.* Incretin hormones: their role in health and disease // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. Suppl. 1. P. 5–21.
6. *Deacon C.F., Ahrén B.* Physiology of incretins in health and disease // *Rev. Diabet. Stud.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 293–306.
7. *Nauck M.A., Meier J.J.* The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4. № 6. P. 525–536.
8. *Meier J.J., Nauck M.A.* Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? // *Diabetes*. 2010. Vol. 59. № 5. P. 1117–1125.
9. *Gass J., Khosla C.* Prolyl endopeptidases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. Vol. 64. № 3. P. 345–355.
10. *Szeltner Z., Polgar L.* Structure, function and biological relevance of prolyl oligopeptidase // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 96–107.
11. *Chen S.J., Jiaang W.T.* Current advances and therapeutic potential of agents targeting dipeptidyl peptidases-IV, -II, 8/9 and fibroblast activation protein // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. Vol. 11. № 12. P. 1447–1463.
12. *Stonehouse A.H., Darsow T., Maggs D.G.* Incretin-based therapies // *J. Diabetes*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 55–67.
13. *Fisman E.Z., Tenenbaum A.* Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. ID 129.
14. *Zhong J., Rao X., Rajagopalan S.* An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 226. № 2. P. 305–314.
15. *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. Vol. 16. № 15. P. 2720.
16. *Cheng X.W., Narisawa M., Jin E. et al.* Dose rectification of an imbalance between DPP4 and GLP-1 ameliorates chronic stress-related vascular aging and atherosclerosis? // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018. Vol. 45. № 5. P. 467–470.
17. *Reinhold D., Bank U., Täger M. et al.* DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 2356–2363.
18. *Zheng T.P., Yang F., Gao Y. et al.* Increased plasma DPP4 activities predict newonset atherosclerosis in association with its proinflammatory effects in Chinese over a four year period: a prospective study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235. № 2. P. 619–624.
19. *Vilsbøll T., Knop F.K., Krarup T. et al.* The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 10. P. 4897–4903.
20. *Knop F.K., Vilsbøll T., Højberg P.V. et al.* Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. № 8. P. 1951–1959.
21. *Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al.* Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.
22. *Li N., Wang L.J., Jiang B. et al.* Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 51. P. 145–157.
23. *Meduru H., Wang Y.T., Tsai J.J., Chen Y.C.* Finding a potential dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor for type 2 diabetes treatment based on molecular docking, pharmacophore generation, and molecular dynamics simulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 6. P. 920.
24. *Turdu G., Gao H., Jiang Y., Kabas M.* Plant dipeptidyl peptidase IV inhibitors as antidiabetic agents: a brief review // *Future Med. Chem.* 2018. Vol. 10. № 10. P. 1229–1239.
25. *American Diabetes Association*. Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S98–S110.
26. *Deacon C.F., Lebovitz H.E.* Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 333–347.
27. *Feingold K.R.* Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for type 2 diabetes // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>. Дата обращения 22.08.2020.
28. *Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V.* A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 105. № 5. P. 1213–1223.
29. *Sesti G., Avogaro A., Belcastro S. et al.* Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* 2019. Vol. 56. № 6. P. 605–617.

30. *Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J.* Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 566–592.
31. *Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W. et al.* Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 42. № 10. P. 999–1024.
32. *Ayoub B.M., Mowaka S., Safar M.M. et al.* Repositioning of omarigliptin as a once-weekly intranasal anti-parkinsonian agent // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 8959.
33. *DellaValle B., Brix G.S., Brock B. et al.* Oral administration of sitagliptin activates CREB and is neuroprotective in murine model of brain trauma // *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. ID 450.
34. *Badawi G.A., Abd El Fattah M.A., Zaki H.F., El Sayed M.I.* Sitagliptin and liraglutide reversed nigrostriatal degeneration of rodent brain in rotenone-induced Parkinson's disease // *Inflammopharmacology.* 2017. Vol. 25. № 3. P. 369–382.
35. *Nader M.A., Ateyya H., El-Shafey M., El-Sherbeeny N.A.* Sitagliptin enhances the neuroprotective effect of pregabalin against pentylentetrazole-induced acute epileptogenesis in mice: implication of oxidative, inflammatory, apoptotic and autophagy pathways // *Neurochem. Int.* 2018. Vol. 115. P. 11–23.
36. *Abdelsalam R.M., Safar M.M.* Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways // *J. Neurochem.* 2015. Vol. 133. № 5. P. 700–707.
37. *Nassar N.N., Al-Shorbagy M.Y., Arab H.H., Abdallah D.M.* Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach // *Neuropharmacology.* 2015. Vol. 89. P. 308–317.
38. *Lin C.L., Huang C.N.* The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug linagliptin against Aβ-induced neurotoxicity // *Neural Regen. Res.* 2016. Vol. 11. № 2. P. 236–237.
39. *Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 344. ID e1369.
40. *Scott S.I., Andersen M.F., Aagaard L. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor induced angioedema – an overlooked adverse drug reaction? // *Curr. Diabetes Rev.* 2018. Vol. 14. № 4. P. 327–333.
41. *Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E. et al.* The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutics: a “me too” or “the special one” antidiabetic class? // *J. Diabetes Res.* 2015. Vol. 2015. ID 806979.
42. *Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al.* Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 1695–1604.
43. *Pospisilik J.A., Martin J., Doty T. et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 3. P. 741–750.
44. *Augstein P., Berg S., Heinke P. et al.* Efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor isoleucine thiazolidide (P32/98) in fatty Zucker rats with incipient and manifest impaired glucose tolerance // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 10. P. 850–861.
45. *Reimer M.K., Holst J.J., Ahren B.* Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146. № 5. P. 717–727.
46. *Moritoh Y., Takeuchi K., Hazama M.* Combination treatment with alogliptin and voglibose increases active GLP-1 circulation, prevents the development of diabetes and preserves pancreatic beta-cells in prediabetic db/db mice // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 3. P. 224–233.
47. *Mu J., Petrov A., Eiermann G.J. et al.* Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 623. № 1–3. P. 148–154.
48. *Ahren B., Winzell M.S., Wierup N. et al.* DPP-4 inhibition improves glucose tolerance and increases insulin and GLP-1 responses to gastric glucose in association with normalized islet topography in mice with beta-cell-specific overexpression of human islet amyloid polypeptide // *Regul. Pept.* 2007. Vol. 143. № 1–3. P. 97–103.
49. *Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Diamant M.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 101–111.
50. *Takahashi M., Shibasaki M., Echizen H., Kushiyama A.* Comparisons between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other classes of hypoglycemic drugs using two distinct biomarkers of pancreatic beta-cell function: a meta-analysis // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 7. P. e0236603.
51. *Zhang X., Zhao Q.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. № 2. P. 167–175.
52. *Mita T., Katakami N., Shiraiwa T. et al.* Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 3. P. 455–464.
53. *Mita T., Katakami N., Yoshii H. et al.* Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-A) // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 1. P. 139–148.
54. *Oyama J.I., Murohara T., Kitakaze M. et al.* The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: the PROLOGUE randomized controlled trial // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13. № 6. P. e1002051.
55. *Makdissi A., Ghanim H., Vora M. et al.* Sitagliptin exerts an antiinflammatory action // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. 3333–3341.



56. Satoh-Asahara N., Sasaki Y., Wada H. et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients // *Metabolism*. 2013. Vol. 62. № 3. P. 347–351.
57. Zografou I., Sampanis C., Gkaliagkousi E. et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // *Hormones (Athens)*. 2015. Vol. 14. № 1. P. 118–125.
58. Hattori A., Takemoto M., Tokuyama H. et al. Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 126. P. 138–143.
59. Younis A.E.D., Goldkorn R.L.J., Naftali-Shani N.F.E.Z. et al. 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. Vol. 16. № 1. P. 69.
60. Nakamura Y., Tsuji M., Hasegawa H. et al. Anti-inflammatory effects of linagliptin in hemodialysis patients with diabetes // *Hemodial. Int.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 433–442.
61. Baltzis D., Dushay J.R., Loader J. et al. Effect of linagliptin on vascular function: a randomized, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 11. P. 4205–4213.
62. Jax T., Stirban A., Terjung A. et al. A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on macro- and microvascular endothelial function in type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 13.
63. Nakamura K., Oe H., Kihara H. et al. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 110.
64. Fadini C.P., Bonora B.M., Cappellari R. et al. Acute effects of linagliptin on progenitor cells, monocyte phenotypes, and soluble mediators in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 2. P. 748–756.
65. Li F., Chen J., Leng F. et al. Effect of saxagliptin on circulating endothelial progenitor cells and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125. № 6. P. 400–407.
66. Tremblay A.J., Lamarche B., Deacon C.F. et al. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes // *Metabolism*. 2014. Vol. 63. № 9. P. 1141–1148.
67. Maruhashi T., Higashi Y., Kihara Y. et al. Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: a sub-analysis of the PROLOGUE study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. № 1. P. 134.
68. Widlansky M.E., Puppala V.K., Suboc T.M. et al. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy // *Vasc. Med.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 189–196.
69. Nomoto H., Miyoshi H., Furumoto T. et al. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1) // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0164255.
70. Ayaori M., Iwakami N., Uto-Kondo H. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2. № 1. P. e003277.
71. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M. et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis // *Adv. Ther.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 14–25.
72. Fan M., Li Y., Zhang S. Effects of sitagliptin on lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. № 2. P. e2386.
73. Xie W., Song X., Liu Z. Impact of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on cardiovascular diseases // *Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol. 109. P. 17–26.
74. Wiciński M., Górski K., Wódkiewicz E. et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. Focus on atherogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 7. P. 2275.
75. Zhou Y., Guo Z., Yan W., Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin – an anti-diabetes medicine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018. Vol. 45. № 7. P. 628–635.
76. Fioretto P., Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease // *Diabetes Mellitus*. 2018. Vol. 21. № 5. P. 395–398.
77. Schernthaner G., Mogensen C.E., Schernthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014. Vol. 11. № 5. P. 306–323.
78. Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. Vol. 10. № 2. P. 88–103.
79. Nistala R., Habibi J., Aroor A. et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat // *Obesity (Silver Spring)*. 2014. Vol. 22. № 10. P. 2172–2179.
80. Tanaka Y., Kume S., Chin-Kanasaki M. et al. Renoprotective effect of DPP-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. Vol. 470. № 3. P. 539–545.
81. Gangadharan Komala M., Gross S., Zaky A. et al. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes // *Nephrology (Carlton)*. 2016. Vol. 21. № 5. P. 423–431.
82. Ali S.M., Khalifa H., Mostafa D.K., El Sharkawy A. Suppression of connective tissue growth factor mediates the renoprotective effect of Sitagliptin rather than Pioglitazone in type 2 diabetes mellitus // *Life Sci.* 2016. Vol. 153. P. 180–187.
83. Liu W.J., Xie S.H., Liu Y.N. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340. № 2. P. 248–255.

84. *Vavrinec P., Henning R.H., Landheer S.W. et al.* Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in Zucker diabetic fatty rat // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12. № 6. P. 836–844.
85. *Cheong Y.H., Park H., Jung I.H. et al.* A dipeptidyl peptidase inhibitor, evogliptin, directly prevents nephrin loss and podocyte damage via post-transcriptional regulation // <https://www.oatext.com/a-dipeptidyl-peptidase-inhibitor-evogliptin-directly-prevents-nephrin-loss-and-podocyte-damage-via-post-transcriptional-regulation.php>.
86. *Groop P.H., Cooper M.E., Perkovic V. et al.* Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 11. P. 3460–3468.
87. *Mosenzon O., Leibowitz G., Bhatt D.L. et al.* Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 69–76.
88. *Tani S., Nagao K., Hirayama A.* Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2013. Vol. 13. № 6. P. 443–450.
89. *McCormack P.L.* Evogliptin: first global approval // *Drugs.* 2015. Vol. 75. № 17. P. 2045–2049.
90. *Kim S.H., Yoo J.H., Lee W.J., Park C.Y.* Gemigliptin: an update of its clinical use in the management of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. J.* 2016. Vol. 40. № 5. P. 339–353.
91. *Kim Y., Kim U., Kim I.S. et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in rats // *Xenobiotica.* 2014. Vol. 44. № 7. P. 627–634.
92. *Sharma R., Sun H., Piotrowski D.W. et al.* Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of ((3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, a dipeptidyl peptidase inhibitor, in rat, dog and human // *Drug Metab. Dispos.* 2012. Vol. 40. № 11. P. 2143–2161.
93. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земигло. ЛП-005247-111218 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
94. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс. ЛП-003598-191118 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
95. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин. ЛП-005584-130619 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
96. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Випидия. ЛП-002644 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
97. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галвус. ЛП-008119/08 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
98. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. ЛП-001430 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
99. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза. ЛП-008697/10 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
100. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Янувия. ЛП-003200/07 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
101. *Graefe-Mody U., Retlich S., Friedrich C.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin // *Clin. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 51. № 7. P. 411–427.
102. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 75. P. 13–33.
103. *Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D.* Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 275. № 2. P. 1011–1018.
104. *Ташенова А.И.* Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств // *Биомедицина.* 2010. № 4. С. 24–32.
105. *Amin M.L.* P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery // *Drug Target Insights.* 2013. Vol. 7. P. 27–34.
106. *Ammirati M.J., Andrews K.M., Boyer D.D. et al.* (3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone: a potent, selective, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. № 7. P. 1991–1995.
107. *Nabeno M., Akahoshi F., Kishida H. et al.* A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. Vol. 434. № 2. P. 191–196.
108. *Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // *Diabetes Ther.* 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.
109. *Kushwaha R.N., Haq W., Katti S.B.* Sixteen-years of clinically relevant dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for treatment of type 2 diabetes: a perspective // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. № 35. P. 4013–4045.
110. *Ceriello A., Sportiello L., Rafaniello C., Rossi F.* DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications // *Expert Opin. Drug Saf.* 2014. Vol. 13. Suppl. 1. P. S57–S68.
111. *Doupis J.* Linagliptin: from bench to bedside // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 431–446.
112. *Davis T.M.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 10. P. 891–899.



113. Ramirez G., Morrison A.D., Bittle P.A. Clinical practice considerations and review of the literature for the use of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 1025–1034.
114. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 74. № 1. P. 75–85.
115. Boulton D.W., Li L., Frevert E.U. et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 50. № 4. P. 253–265.
116. Ligueros-Saylan M., Foley J.E., Schweizer A. et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 495–509.
117. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.
118. Baetta R., Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences // *Drugs.* 2011. Vol. 71. № 11. P. 1441–1467.
119. Gorrell M.D. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2005. Vol. 108. № 4. P. 277–292.
120. Burkey B.F., Hoffmann P.K., Hassiepen U. et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 11. P. 1057–1061.
121. Lankas G.R., Leiting B., Roy R.S. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9 // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 10. P. 2988–2994.
122. Geldern T.W., Trevillyan J.M. "The next big thing" in diabetes: clinical progress on DPP-IV inhibitors // *Drug Dev. Res.* 2006. Vol. 67. № 8. P. 627–642.
123. Aletti R., Cheng-Lai A. Linagliptin: the newest dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus // *Cardiol. Rev.* 2012. Vol. 20. № 1. P. 45–51.
124. Craddy P., Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison // *Diabetes Ther.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–41.
125. Kay S., Strickson A., Puelles J. et al. Comparative effectiveness of adding alogliptin to metformin plus sulfonylurea with other DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Ther.* 2017. Vol. 8. № 2. P. 251–273.
126. Rhee E.J., Lee W.Y., Min K.W. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 6. P. 523–530.
127. Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 540–549.
128. Ajmani A.K., Agrawal A., Prasad B.L.N. et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as an add-on therapy in Indian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week randomized, double-blind, non-inferiority, EVOLUTION INDIA study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 157. ID 107860.
129. Kothny W., Lukashevich V., Foley J.E. et al. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial // *Diabetologia.* 2015. Vol. 58. № 9. P. 2020–2026.
130. Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Галстян К.О. Новый ингибитор дипептидилпептидазы-4 гозоглиптин: первый опыт изучения эффективности и безопасности при сахарном диабете 2 типа в России // *Сахарный диабет.* 2014. № 4. С. 81–86.
131. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.
132. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J. et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2428.
133. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 76. № 1. P. 132–138.
134. Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 5. P. 506–515.
135. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.
136. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 6. P. 565–574.
137. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2401–2411.
138. Pan C.Y., Yang W., Tou C. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. № 3. P. 268–275.

139. *Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al.* Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 1049–1058.
140. *Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 12. P. 2632–2637.
141. *Yang S.J., Min K.W., Gupta S.K. et al.* A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 5. P. 410–416.
142. *Lim S., Han K.A., Yu J. et al.* Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial (INICOM study) // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 87–97.
143. *Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др.* Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гогоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 1. С. 89–96.
144. *Park J., Park S.W., Yoon K.H. et al.* Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycated haemoglobin levels after diet and exercise // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 12. P. 1681–1687.
145. *Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al.* Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.
146. *Seino Y., Miyata Y., Hiroi S. et al.* Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 10. P. 927–936.
147. *Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E.* Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 1. P. 82–90.
148. *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. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
149. *Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
150. *Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al.* Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27. № 12. P. 1409–1419.
151. *DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J. et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 9. P. 1649–1655.
152. *Yang W., Pan C.Y., Tou C. et al.* Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 2. P. 217–224.
153. *Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 12. P. 2638–2643.
154. *Bergenstal R.M., Wysham C., Macconell L. et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9739. P. 431–439.
155. *Rosenstock J., Lewin A.J., Norwood P. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 4. P. 464–469.
156. *Hong S.M., Park C.Y., Hwang D.M. et al.* Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, controlled trial with open label extension // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 5. P. 654–663.
157. *Pratley R.E., Fleck P., Wilson C.* Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 7. P. 613–621.
158. *Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E. et al.* Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 6. P. 611–622.
159. *Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K. et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 8. P. 1979–1987.
160. *DeFronzo R.A., Stonehouse A.H., Han J., Wintle M.E.* Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27. № 3. P. 309–317.



161. *Gibbs J.P., Fredrickson J., Barbee T. et al.* Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results // *J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 52. № 10. P. 1494–1505.
162. *Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al.* Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e005442.
163. *Chen K., Kang D., Yu M. et al.* Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 1029–1033.
164. *Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P.* Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.
165. *Seck T., Nauck M., Sheng D. et al.* Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.
166. *Göke B., Gallwitz B., Eriksson J.G. et al.* Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 4. P. 307–316.
167. *Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. 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. Vol. 380. № 9840. P. 475–483.
168. *Matthews D.R., DeJager S., Ahren B. et al.* Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 9. P. 780–789.
169. *Ku E.J., Jung K.Y., Kim Y.J. et al.* Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 6. P. e0129477.
170. *Araki E., Tanizawa Y., Tanaka Y. et al.* Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 7. P. 665–674.
171. *Lewin A., DeFronzo R.A., Patel S. et al.* Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 394–402.
172. *Kadowaki T., Inagaki N., Kondo K. et al.* Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 6. P. 874–882.
173. *DeFronzo R.A., Lewin A., Patel S. et al.* Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 384–393.
174. *Rosenstock J., Hansen L., Zee P. et al.* Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 376–383.
175. *Rosenstock J., Perl S., Johnsson E. et al.* Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21. № 9. P. 2152–2162.
176. *Softeland E., Meier J.J., Vangen B. et al.* Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 2. P. 201–209.
177. *Jabbour S.A., Hardy E., Sugg J. et al.* Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 3. P. 740–750.
178. *Matthaei S., Catrinou D., Celiński A. et al.* Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 11. P. 2018–2024.
179. *Mathieu C., Ranetti A.E., Li D. et al.* Randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 11. P. 2009–2017.
180. *Rodbard H.W., Seufert J., Aggarwal N. et al.* Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 8. P. 812–819.
181. *Tinahones F.J., Gallwitz B., Nordaby M. et al.* Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 2. P. 266–274.
182. *Min S.H., Yoon J.H., Moon S.J. et al.* Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 4466.
183. *Fadini G.P., Bonora B.M., Mayur S. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 3. P. 740–744.
184. *Li D., Shi W., Wang T., Tang H.* SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 8. P. 1972–1976.

185. Scheen A.J. The safety of gliptins: updated data in 2018 // *Expert Opin. Drug Saf.* 2018. Vol. 17. № 4. P. 387–405.
186. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
187. Zannad F, Cannon C.P, Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.
188. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
189. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial // *JAMA.* 2019. Vol. 321. № 1. P. 69–79.
190. Ling J., Ge L., Zhang D. et al. DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a methodology overview of systematic reviews // *Acta Diabetol.* 2019. Vol. 56. № 1. P. 7–27.
191. Mishriky B.M., Cummings D.M., Tanenberg R.J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 109. № 2. P. 378–388.
192. Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 1. P. 150–156.
193. Butler A., Campbell-Thompson M., Dawson D. et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 7. P. 2595–2604.
194. European Medicines Agency. Press Release 26 July 2013 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf. Дата обращения 22.08.2020.
195. FDA Drug Safety Communication. FDA Investigating Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-cancerous Findings of the Pancreas From Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes. 2013 // <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>. Дата обращения 22.08.2020.
196. Meier J.J., Nauck M.A. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57. № 7. P. 1320–1324.
197. Li L., Shen J., Bala M.M. et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348. ID g2366.
198. Pinto L.C., Rados D.V., Barkan S.S. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 782.
199. Dicembrini I., Monterege C., Nreu B. et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 159. ID 107981.
200. Urushihara H., Taketsuna M., Liu Y. et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. P. e53224.
201. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control. Guidance for Industry // <https://www.fda.gov/media/135936/download>. Дата обращения 22.08.2020.
202. 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. Vol. 17. № 11. P. 1085–1092.
203. Bekiari E., Rizava C., Athanasiado E. et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes // *Endocrine.* 2016. Vol. 52. № 3. P. 458–480.

Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review

A.V. Sidorov, MD, PhD

Yaroslavl State Medical University

Contact person: Alexander V. Sidorov, alekssidorov@ya.ru

The review discusses the class properties of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, including pleiotropic effects, as well as clinically meaningful pharmacological peculiarities of eight drugs approved to date in the Russian Federation: alogliptin, vildagliptin, hemigliptin, gozogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, evogliptin. Based on randomized controlled trials and meta-analyses, the glycemic effect of DPP-4 inhibitors in monotherapy and combination therapy is analyzed. The article deals with the use of the drugs in special populations, including elderly and patients with renal function impairment. Potential drug interactions and topical safety aspects are considered utilizing the data obtained from long-term studies and recent meta-analyses.

Key words: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, diabetes mellitus, glycemic control