

# ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4:

## ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Более глубокое понимание патогенеза сахарного диабета 2-го типа, включая постпрандиальный контроль гомеостаза глюкозы, привело к появлению новых стратегий лечения, направленных на преодоление дисфункции панкреатических островков и, в частности, воздействующих на инкретиновые гормоны кишечника. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – один из первых классов пероральных препаратов для лечения сахарного диабета, разработанных целенаправленно как антигипергликемические лекарственные средства. Ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 – оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы (включая как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона). Низкий риск гипогликемий, отсутствие выраженных побочных эффектов и влияния на массу тела выгодно отличают класс ингибиторов ДПП-4 от других групп пероральных сахароснижающих средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инкретины, эффективность, безопасность, алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин.

N.B. LAZAREVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow Medical University  
DIPEPTIDYL DIPEPTIDASE-4: VIEW OF THE CLINICAL PHARMACOLOGIST

A deeper understanding of the pathogenesis of the 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, including postprandial control of glucose homeostasis has led to new treatment strategies aimed at overcoming the dysfunction in the pancreatic islets and, in particular, acting on the incretin hormones of the gut. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) are one of the first classes of oral drugs for the treatment of diabetes, developed specifically as antihyperglycemics drugs. The inhibition of the destruction of the incretin hormone -- glucagonoma peptide-1 -- has a positive effect on glucose homeostasis (including potentiation of glucose-induced increase in the level of insulin and suppression of glucagon secretion). Low risk of hypoglycemia, no significant side effects and effect on body weight distinguish the class of DPP-4 inhibitors from other groups of oral hypoglycemic tools.

**Keywords:** 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, incretins, efficiency, safety, alogliptin, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin and linagliptin.

За последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), прежде всего в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10–15 лет число больных этим заболеванием удваивается. В настоящее время, по данным Международной Диабетической Федерации, насчитывается 415 млн людей от 20 до 79 лет больных СД, что составляет 8,8% от всего населения [1]. Большую часть из них составляют больные сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), что, по-видимому, связано с возрастающей урбанизацией, изменением стиля жизни и старением населения [2]. Сахарный диабет 2-го типа – заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением. Обычно фармакотерапия одним препаратом не обеспечивает стойкий контроль гликемии в течение длительного времени. Согласно рекомендациям международных диабетических ассоциаций (Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета), метформин остается препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний и благоприятной переносимости пациентом [3]. Если метформин не может быть использован, должен быть выбран другой препарат для перорального

приема, такой как сульфонилмочевина/глинид, пиоглитазон или ингибитор ДПП-4 [4]. Производные сульфонилмочевины применяются более 60 лет и традиционно считаются препаратами выбора во второй линии терапии в сочетании с метформином при неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином. Однако их применение ассоциируется с рядом нежелательных побочных эффектов, включая повышение риска гипогликемии и увеличение массы тела. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), напротив, более современный класс лекарственных препаратов, первый из которых стал доступен на рынке в 2006 г. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступно 11 различных ингибиторов ДПП-4. В Российской Федерации разрешены к медицинскому применению 5 ингибиторов ДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. Ингибиторы ДПП-4 обладают сходной с препаратами сульфонилмочевины эффективностью в плане улучшения контроля гликемии, однако их прием не сопровождается развитием гипогликемии или увеличением массы тела. Многочисленные анализы клинических исследований, а также недавние масштабные проспектив-

ные исследования сердечно-сосудистой безопасности с участием нескольких тысяч пациентов [5–6] убедительно продемонстрировали, что ингибиторы ДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности, сходным с плацебо. Вот почему применение ингибиторов ДПП-4 стало общепринятой практикой при проведении фармакотерапии СД 2-го типа. Для большинства больных СД 2-го типа ингибиторы ДПП-4 являются препаратами предпочтительного выбора.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Ингибиторы ДПП-4 – один из первых классов пероральных препаратов для лечения сахарного диабета, разработанных целенаправленно как антигипергликемические лекарственные средства. Использование ингибиторов ДПП-4 для лечения СД 2-го типа обосновывается тем, что ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – оказывает положительное влияние [7] на гомеостаз глюкозы (включая как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона [8]). Положительное влияние ГПП-1 на секрецию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, функцию  $\beta$ -клеток, опорожнение желудка и аппетит было хорошо известно, что способствовало пониманию роли ДПП-4 в метаболизме ГПП-1 и послужило обоснованием для необходимости ингибирования этого фермента с целью повышения концентрации инкретинов и улучшения контроля гликемии.

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 включены в клинические рекомендации и терапевтические алгоритмы для контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа: официальное заключение Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, ADA/EASD) [5], алгоритм лечения сахарного диабета Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского общества эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE) [6, 7] и многочисленные национальные руководства.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по своим фармакокинетическим свойствам (табл.). Некоторым присущ длительный период полувыведения (алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин), что обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме один раз в сутки. Другие имеют более короткий период полувыведения (саксаглиптин и вилдаглиптин); однако в то время как вышеперечисленные ингибиторы взаимодействуют с ферментом нековалентно, цианопирролидная единица саксаглиптина и вилдаглиптина обеспечивает ковалентное связывание, что приводит к более длительному связыванию с ферментом, чем можно было бы ожидать на основании длительности периода полувыведения [9, 10]. Последующий гидролиз разрушает ковалентную связь с высвобождением препарата; иногда эти ингибиторы называют медленно диссоциирующими из связи с ферментом или имеющими непроницаемую кинетику связывания. На практике это означает, что, несмотря на период полувыведения <5 часов, саксаглиптин можно применять один раз в сутки, в то время как для вилдаглиптина необходим прием два раза в сутки [11].

**Согласно рекомендациям международных диабетических ассоциаций (Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета), метформин остается препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний и благоприятной переносимости пациентом**

Пути элиминации ингибиторов ДПП-4 также различаются (табл.), что может оказывать влияние на их клиническое использование. Алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин практически не метаболизируются и выводятся преимущественно в неизменном виде [12]. Напротив, другие ингибиторы метаболизируются более интенсивно. В результате

**Таблица. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ингибиторов ДПП-4**

Препарат	Путь элиминации	Период полувыведения, $T_{1/2}$	Ингибирование ДПП-4 через 24 ч после приема	Доза
Алоглиптин [17, 18]	Преимущественно почками	~21 ч	~75%	25 мг 1 раз в сутки
Линаглиптин [19, 20]	Преимущественно с желчью	~12 ч (эффективный) >100 ч (окончательный)	>80%	5 мг 1 раз в сутки
Саксаглиптин [21, 22]	Метаболизм («родительский препарат»), почки («родительский препарат» + метаболит)	~2,5 ч («родительский препарат») ~3 ч (метаболит)	~70%	5 мг 1 раз в сутки
Ситаглиптин [23]	Преимущественно почками	~12,5 ч	>80%	100 мг 1 раз в сутки
Вилдаглиптин [24]	Метаболизм («родительский препарат»), почки («родительский препарат» + метаболит)	~2 ч	<40% (~80% через 12 ч после приема)	50 мг 2 раза в сутки

метаболизма саксаглиптина в печени образуется активный метаболит, который обладает в половину меньшей мощностью по сравнению с предшественником; после приема препарата ~25% циркулирует в виде интактного саксаглиптина и ~50% – в виде метаболита [34]. Метаболизм вилдаглиптина осуществляется за счет цитохром-Р450(СYP)-независимого гидролиза. Вилдаглиптин, по-видимому, более чувствителен к гидролизу; 20% циркулирует в виде родительского препарата, а метаболит фармакологически неактивен [34]. Межлекарственные взаимодействия между ингибиторами ДПП-4 и другими препаратами минимальны, и для большинства комбинаций коррекции дозы не требуется. Однако сочетанное применение саксаглиптина, метаболизирующегося в печени, с мощными ингибиторами СYP3A4/5 способствует повышению концентрации саксаглиптина и требует снижения дозы этого препарата [19]. Хотя линаглиптин метаболизируется в минимальной степени, совместное назначение с индукторами СYP3A4 (рифампицин) способствует снижению его концентрации до субтерапевтических уровней и может привести к уменьшению максимальной эффективности [19].

Окончательная элиминация большинства ингибиторов происходит в почках с участием механизмов клубочковой фильтрации и активной секреции. Алоглиптин и ситаглиптин в виде активных ингибиторов практически полностью выводятся почками, в то время как некоторые другие препараты предварительно подвергаются метаболизму, хотя в конечном итоге как сам препарат, так и его метаболиты выводятся преимущественно почками [13].

**В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступно 11 различных ингибиторов ДПП-4. В Российской Федерации разрешены к медицинскому применению 5 ингибиторов ДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин**

Напротив, основным путем элиминации линаглиптина является экскреция с желчью; в терапевтических дозах линаглиптин находится преимущественно в связанном с белком состоянии, что минимизирует его почечный клиренс (<6 %) [34]. Различные механизмы выведения до некоторой степени оказывают влияние на клиническое применение различных ингибиторов ДПП-4 [34]. Для достижения одной и той же концентрации ингибиторов в плазме пациентам с нарушением функции почек требуется большая степень снижения дозы алоглиптина и ситаглиптина по сравнению с саксаглиптином и вилдаглиптином, пути выведения которых включают еще и метаболизм. В случае с линаглиптином, элиминация которого в основном не зависит от функции почек, нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрации препарата, а значит, не требует коррекции дозы. Хотя инструкции по медицинскому применению ингибиторов, выводящихся через почки, рекомендуют мониторинг

функции почек для выбора оптимальной дозы, эту рекомендацию не следует расценивать как отличительную особенность, поскольку рутинный мониторинг функции почек должен входить в стандарт ведения всех пациентов [14]. Необходимо отметить, что снижение дозы не обусловлено соображениями безопасности, а основано только на показателях фармакокинетики, так как более низкий клиренс означает, что пациенту необходимо меньшее количество препарата для достижения должной концентрации в плазме. Анализы безопасности и масштабные клинические исследования у пациентов с СД 2-го типа и заболеваниями почек показали хорошую переносимость ингибиторов ДПП-4 [15].

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Терапевтические эффекты ингибиторов ДПП-4 не обусловлены прямым влиянием препаратов на ткани мишени, а опосредованы повышением уровня субстратов, которые они защищают, при этом наиболее важным для их антигипергликемического действия является ГПП-1 [24, 25]; таким образом, при одинаковой степени ингибирования активности ДПП-4 эффективность ингибиторов ДПП-4 должна также быть сходной.

С целью минимизации риска долгосрочных сосудистых осложнений для взрослых пациентов с сахарным диабетом рекомендован строгий гликемический контроль для поддержания концентрации гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на уровне 7% или ниже [26]. Наиболее показательным в отношении оценки эффективности различных ингибиторов ДПП-4 в достижении рекомендованных целевых значений  $HbA_{1c}$  <7% у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа является метаанализ, опубликованный Саруано и соавт. в 2013 г. Анализ включал 43 исследования, в которых 10 467 пациентов получали лечение ингибиторами ДПП-4. Все исследования проводились в параллельных группах, в большинстве случаев с двойным ослеплением исследуемых популяций пациентов. Длительность исследований составляла от 12 до 52 недель, большинство пациентов получали лечение на протяжении 24–26 недель (рис.).

Результат анализа эффективности вилдаглиптина (14 рандомизированных клинических исследований 4 288 пациентов) показал, что 37% субъектов исследования достигли целевого значения  $HbA_{1c}$  <7% к концу лечения, без различий между четырьмя схемами терапии, в которых вилдаглиптин добавлялся к метформину, и девятью схемами терапии, в которых вилдаглиптин использовался в виде монотерапии. Метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований ситаглиптина с участием 3 646 пациентов показал, что 37% субъектов исследования достигли целевого  $HbA_{1c}$  <7% к концу лечения, без различий между восемью схемами терапии, в которых ситаглиптин добавлялся к метформину, и семью схемами терапии, в которых ситаглиптин использовался в качестве монотерапии. Метаанализ 9 клинических исследований

по оценке саксаглиптина с участием 1 608 пациентов показал, что 38% субъектов исследования достигли целевого  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу лечения, без различий между шестью схемами терапии, в которых саксаглиптин применялся в дозировке 5 мг, и тремя схемами терапии, в которых саксаглиптин применялся в дозировке 10 мг. Метаанализ 9 клинических исследований по оценке клинической эффективности алоглиптина показал максимальный результат в отношении числа пациентов (43%), достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу лечения при использовании препарата в дозе 25 мг/сут.

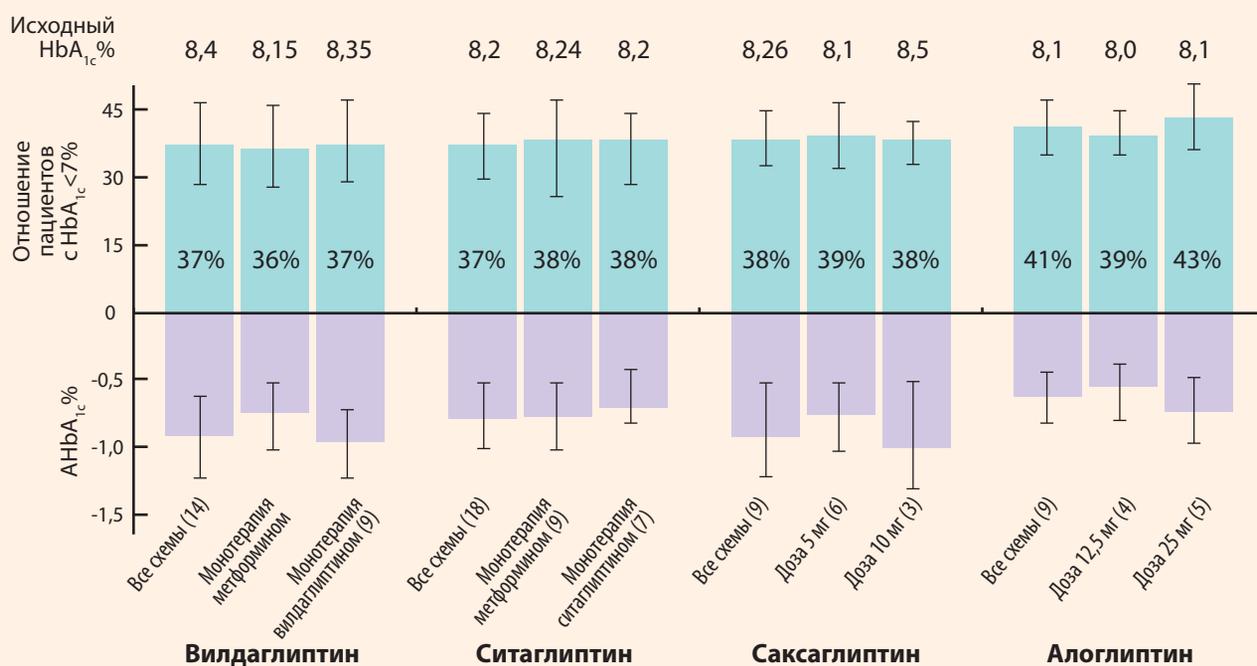
**Использование ингибиторов ДПП-4 для лечения СД 2-го типа обосновывается тем, что ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы, включающий как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона**

К настоящему моменту проведено крайне ограниченное количество прямых сравнительных исследований ингибиторов ДПП-4. Поэтому при оценке относительной эффективности ингибиторов ДПП-4 следует подходить взвешенно. Доступно одно прямое сравнительное исследование, свидетельствующее об отсутствии различий эффектов саксаглиптина в комбинации с метформином в

сравнении с комбинацией ситаглиптина и метформина [27]. По данным нескольких небольших 12-недельных исследований [28, 29], ситаглиптин и вилдаглиптин обладают сходным влиянием на гомеостаз глюкозы.

Особую актуальность в современных условиях ограниченных экономических возможностей российской системы здравоохранения приобретает фармакоэкономическое обоснование выбора конкретного ингибитора ДПП-4. В 2015 г. С.В. Недогода и соавт. был проведен сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности ингибиторов ДПП-4, представленных на российском рынке, у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином [30]. Ретроспективное моделирование на основе метаанализа Esposito K. (98 клинических исследований, включивших 24 163 пациента) проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: анализ минимизации затрат, анализ эффективности затрат (CEA), анализ полезности затрат (CUA) и анализ чувствительности [31]. Результаты анализа эффективности затрат показали, что затраты на снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин). Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY (год качественной жизни) при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2-го типа составляет 27 150 руб. за 1 добавленный год качественной жизни, что делает использование препарата экономически эффективным и экономически выгодным. Результаты

**Рисунок.** Доля пациентов с  $HbA_{1c} < 7\%$  и абсолютным снижением  $HbA_{1c}$  от исходного уровня в конечной точке среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих глиптины, после неэффективных попыток предшествующего лечения. Исходный уровень  $HbA_{1c}$  представляет среднее исходное значение уровня  $HbA_{1c}$  на момент рандомизации



анализа продемонстрировали, что терапия алоглиптином является предпочтительной альтернативой по сравнению с использованием любых других ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), поскольку сопровождается наименьшими затратами.

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клинических исследованиях ингибиторы ДПП-4 в основном характеризовались благоприятным профилем безопасности (сравнимым с плацебо) и хорошо переносились [32]. Как класс лекарственных препаратов ингибиторы ДПП-4 одобрены для применения в клинической практике благодаря отличному профилю переносимости с низким риском развития гипогликемии, нейтральным влиянием на массу тела, однократным суточным режимом дозирования [33]. Благодаря их глюкозозависимому инсулинотропному и глюкагоностатическому эффекту частота и степень тяжести гипогликемии остаются низкими, особенно при назначении препаратов этого класса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, не способными провоцировать гипогликемию (метформин и тиазолидиндионы) [34]. Однако, поскольку при совместном применении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином риск гипогликемии может увеличиваться вследствие присущих другим препаратам сахароснижающих свойств, в инструкциях по применению ингибиторов ДПП-4 рекомендуется в этой ситуации снизить дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина [47]. Во многих клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении ингибиторов ДПП-4 являлись желудочно-кишечные явления, такие как рвота и диарея, которые обычно купировались со временем [35, 36]. Более того, применение как агонистов ГПП-1, так и метформина сопровождалось более высокой частотой исключения из клинических исследований, чем применение ингибиторов ДПП-4, что, вероятно, связано с более высокой частотой реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота) [37].

**С целью минимизации риска долгосрочных сосудистых осложнений для взрослых пациентов с сахарным диабетом рекомендован строгий гликемический контроль для поддержания концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на уровне 7% или ниже**

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой первую группу гипогликемических препаратов, в отношении которых были проведены всеобъемлющие исследования их сердечно-сосудистой безопасности: EXAMINE (алоглиптин), CARMELINA (линаглиптин), SAVOR-TIMI (саксаглиптин) и TECOS (ситаглиптин), посвященные сравнению ингибиторов ДПП-4 и плацебо, и CAROLINA (линаглиптин), в кото-

ром в качестве активного препарата сравнения использовали глимепирид.

Исследования безопасности были спланированы для изучения в большей степени сердечно-сосудистой безопасности, другими словами, их целью являлась демонстрация отсутствия более высокой частоты сердечно-сосудистых нежелательных явлений в группе ингибиторов ДПП-4 по сравнению с группой препарата сравнения (то есть «неменьшей эффективности») при отсутствии каких-либо различий контроля гликемии в условиях равных целевых уровней гликемии в обеих группах. Следует отметить, что первые три исследования [EXAMINE (5 400 пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром, средняя длительность наблюдения 1,5 года),

**Результаты анализа эффективности затрат показали, что затраты на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин)**

SAVOR-TIMI (16 500 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска, средняя длительность наблюдения 2,1 года) и TECOS (14 600 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, средняя длительность наблюдения 3 года)] достигли своих первичных конечных точек и убедительно продемонстрировали отсутствие более высокой частоты больших сердечно-сосудистых осложнений [38, 39]. Однако терапия саксаглиптином ассоциировалась с небольшим, но статистически значимым повышением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (один из компонентов вторичной конечной точки) по сравнению с группой плацебо (абсолютная частота 3,5 против 2,8%; относительный риск (ОР) 27%). Ретроспективный анализ данных исследования EXAMINE показал сходную, хотя и не имеющую статистической значимости тенденцию (3,1 против 2,9%), при этом прием алоглиптина не ассоциировался с повышением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности или более неблагоприятным прогнозом у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью [40]. Исследование TECOS не выявило увеличения частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, при этом частота была сходной в обеих группах (3,1%; ОР 1,00) [33].

## ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

В ключевом 26-недельном исследовании III фазы [41] по оценке монотерапии у пациентов с сахарным диабетом, не получавших ранее лечение, характеризующихся ненадлежащим контролем диеты и физических нагрузок, лечение алоглиптином привело к значительно более выраженному улучшению контроля гликемии в отношении изменения от исходного уровня по HbA<sub>1c</sub>, уровня глюкозы натощак и достижения предустановленного целевого уровня

HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> <6,5% или 7%) при сравнении с приемом плацебо. Более того, меньшее количество пациентов, получавших алоглиптин (группы 12,5 и 25 мг/сутки), по сравнению с группой плацебо потребовало экстренного вмешательства по поводу гипергликемии. В группах применения алоглиптина в сравнении с группой плацебо отсутствовали статистически или клинически значимые изменения массы тела. Кроме того, в группах алоглиптина через 26 недель лечения наблюдалось значимое ( $p < 0,006$ ) улучшение уровня общего холестерина, однако отсутствовали различия по уровням ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов.

**Ингибиторы ДПП-4 представляют собой первую группу гипогликемических препаратов, в отношении которых были проведены всеобъемлющие исследования их сердечно-сосудистой безопасности**

Применение алоглиптина совместно с метформином [42], пиоглитазоном [43], глибенкламидом [44] или инсулином [47] значительно улучшало контроль гликемии у взрослых пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с плацебо. Через 26 недель изменения концентрации HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня, которые наблюдались с 4-й недели после начала лечения, всегда были значительно большими в группе алоглиптина 12,5 мг (диапазон -0,4 до -0,7%) и 25 мг (диапазон от -0,5 до -0,8%), чем у пациентов, получавших плацебо (диапазон от -0,2 до +0,01%). В соответствии с этими данными, в группах применения алоглиптина целевые уровни HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> <6,5% или <7,0%) достигнуты у значительно большего количества пациентов, чем в группах плацебо.

Эффективность алоглиптина у пожилых пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом оценивалась в совокупном анализе [46]. Данные пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет;  $n = 455$ ) сравнивались с более молодыми пациентами (в возрасте <65 лет;  $n = 1\,911$ ). Отсутствовали статистически значимые различия между двумя возрастными группами по показателям улучшения гликемического контроля (снижение от исходного уровня HbA<sub>1c</sub> или глюкозы крови натощак) вне зависимости от наличия исходного уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов  $\leq 8\%$  или  $> 8\%$ . В дополнение 37% более молодых пациентов на 26-й неделе достигли уровня HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  (при применении обеих дозировок алоглиптина). У пожилых пациентов этот целевой уровень HbA<sub>1c</sub> был достигнут у 45% участников исследования при применении обеих дозировок алоглиптина. Отсутствовали значимые различия между изученными группами или между более молодыми и пожилыми пациентами по изменению массы тела от исходного уровня или уровню липидов.

Общий профиль переносимости алоглиптина, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, не отличается от плацебо. Отсутствуют сообщения о случаях тяжелой гипогликемии; тем не менее кожные нежелательные явления (особенно зуд) встречались чаще у пациентов, получав-

ших алоглиптин, в сравнении с другими группами терапии [47]. Комбинация алоглиптина и метформина хорошо переносится пациентами. Алоглиптин также может безопасно применяться в сочетании с пиоглитазоном у пациентов, получавших метформин. Совокупный анализ шести исследований показал, что переносимость алоглиптина являлась аналогичной у более молодых и пожилых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы ДПП-4 представляют современный многообещающий класс пероральных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Фармакологические особенности данного класса заключаются в двойном механизме действия на функцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, приводящем к улучшению профиля паттернов секреции глюкагона и инсулина после приема пищи. Различия среди ингибиторов ДПП-4 касаются их химического строения, способности ингибировать ДПП-4, продолжительности действия, особенностей метаболизма и путей элиминации. Ингибиторы ДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела, не провоцируют гипогликемию и имеют благоприятный профиль безопасности. Основное применение данного класса препаратов предполагает включение в схемы лечения дополнительно к другим гипогликемическим препаратам, а также применение в виде монотерапии у пациентов с толерантностью к метформину или у пациентов с почечной недостаточностью, когда метформин противопоказан. Алоглиптин может применяться у большинства пациентов с СД 2-го типа, для которых особенно важно избегать гипогликемических явлений, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями печени, когда гипогликемия может протекать более тяжело и являться рефрактерной к лечению. Доказана безопасность применения алоглиптина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Гипогликемические явления у пожилых пациентов увеличивают риск травматических падений,

**Результаты анализа эффективности затрат показали, что расходы на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин)**

а также коронарных явлений. У таких уязвимых групп пациентов алоглиптин и другие ингибиторы ДПП-4, возможно, могут заместить препараты сульфонилмочевины. Результаты анализа эффективности затрат показали, что расходы на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин). Применение ингибиторов ДПП-4 вместе с препаратами инсулина расширяет возможности комбинированной терапии у пациентов с длительным течением заболевания.



## ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Roglic G. World Diabetes Congress 2015: The Global Health Challenges Stream // *Diabetes research and clinical practice*. 2015. T. 108, №. 2. C. 367–368.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–1379.
- Deacon C. F., Lebovitz H. E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18: 333–347, 2016.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013; 369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 232–242.
- Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1998; 47: 1663–1670.
- Deacon CF, Holst JJ. Pharmacology of GLP-1-based therapies. *Review of Endocrinology* 2008 (January): 17–22.
- Ahren B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 775–783.
- 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; 434: 191–196.
- Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. *Diabetes Ther* 2013; 4:431–442.
- McKeage K. Trelagliptin: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 1161–1164.
- Furuta S, Smart C, Hackett A, Benning R, Warrington S. Pharmacokinetics and metabolism of [14C] anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. *Xenobiotica* 2013; 43: 432–442.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S14–S80.
- Davis TM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 891–899.
- Xu S, Kauh A, Tatosian D et al. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, in humans. Poster presented at 74th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Francisco, 2014; Poster 1080-P. Available from the ADA ePoster archives via URL: <https://ada.scientificposters.com/eps-SearchADA.cfm>. Accessed 27 October 2015.
- European Medicines Agency. Alogliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002182/WC500152271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
- European Medicines Agency. Linagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
- European Medicines Agency. Saxagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf). Accessed 30 July 2015.
- European Medicines Agency. Sitagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf). Accessed 30 July 2015.
- European Medicines Agency. Vildagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF, Holst JJ. Pharmacology of GLP-1-based therapies. *Review of Endocrinology* 2008 (January): 17–22.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. 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; 26: 540–549.
- American Diabetes Association. Position Statement. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 (1):S11–S66.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. 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; 26(7): 540–549.
- Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24:79–83.
- Guerci B, Monnier L, Serusclat P et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 2012; 38: 359–366.
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 4 2015; 43–52.
- Esposito K. et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. // *BMJ open*. 2015. T5. 2. C. e005892.
- Шестакова Е.А., Галстян Г.Р. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы. *Проблемы эндокринологии*. 2012, 1. 61–66.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 989–1001.
- Goosen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:1061–1072.
- Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:1–9.
- Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(5):463–484.
- Mikhail N. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Saf*. 2011;6(5):304–309.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. 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;31(12):2315–2317.
- White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(4):620–626.e1
- Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 008 Group. 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; 63(1):46–55.
- Prattley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(10): 2361–2371.
- Prattley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(2):167–176.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(12):1145–1152.
- Prattley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly patients: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(11):2011–2019.
- Andukuri R, Drincic A, Rendell M. Alogliptin: a new addition to the class of DPP-4 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009; 2:117–126.