Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы

Д.м.н. Е.А. ШЕСТАКОВА*, Г.Р. ГАЛСТЯН

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Comparative analysis of members of the group

E.A. SHESTAKOVA, G.R. GALSTYAN

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — новый класс сахароснижающих препаратов, разработанных с учетом появившихся в XXI веке знаний о физиологии инкретинов. В настоящий момент появилось пять представителей данного класса, три из которых доступны на российском рынке. Ингибиторы ДПП-4 оказывают сахароснижающее действие за счет снижения тощаковой и постпрандиальной гипергликемии, не вызывают увеличения массы тела и имеют благоприятный профиль побочных эффектов. Тем не менее ингибиторы ДПП-4 отличаются по своей фармакодинамике и фармакокинетике, что обусловливает различия в длительности их действия, лекарственных взаимодействиях, возможности применения у отдельных категорий пациентов. В статье представлена сравнительная характеристика трех ингибиторов ДПП-4: вилдаглиптина, ситаглиптина и саксаглиптина.

Ключевые слова: ингибитор ДПП-4, инкретин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин.

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) is a new class of hypoglycemic drugs developed based on the knowledge of incretin physiology acquired in the 21st century. Currently, five members of this group are in use three of which are available on the Russian market. The hypoglycemic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors is due to reduction of fasting and postprandial hyperglycemia without a rise in the body weight and acceptable profile of side effects. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors differ in terms of pharmacodynamics and pharmacokinetics which implies different indications and duration of their use in different groups of patients as well as different character of their drug interaction. This paper compares three dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, viz. vildagliptin, sitagliptin, and saxagliptin.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, incretin, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin.

Препараты, основанные на действии инкретинов и предназначенные для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), появились в клинической практике в 2005 г. Центральное место среди инкретинов занимает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — интестинальный гормон, играющий важную роль в поддержании нормального углеводного обмена. К благоприятным эффектам ГПП-1 относится улучшение функции β-клеток, включая глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление выработки глюкагона, а также ряд внепанкреатических свойств, таких как замедление опорожнения желудка и подавление аппетита [1].

Однако, находясь в кровеносном русле, ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрого разрушения и выведения из организма. Фермент, который отвечает за деградацию ГПП-1 и потерю его инсулинотропного действия, — сериновая протеаза дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4). Понимание роли ДПП-4 в метаболизме ГПП-1 дало основание для создания ингибиторов данного фермента с целью увеличения времени действия эндогенного ГПП-1 [2]. Результаты доклинических исследований, демонстрирующих сохранение концентрации ГПП-1 под влиянием ингибиторов ДПП-4 [3], позже были подтверждены среди пациентов с СД2, у которых прием ингибиторов ДПП-4 снижал уровень гликемии [4].

Представители класса ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) прочно укоренились на рынке сахароснижающих препаратов. К ним относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин (зарегистрирован в Японии), линаглиптин (зарегистрирован в США и Европе). В данной статье представлена сравнительная характеристика трех ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в РФ: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза).

Химическая формула

Все ингибиторы ДПП-4 обратимо связываются с активным центром фермента. Ситаглиптин образует с ДПП-4 нековалентную связь, тогда как вилдаглиптин и саксаглиптин связываются с активным центром фермента с помощью ковалентной связи (рис. 1). Ковалентная связь приводит к формированию стойкого комплекса фермент-ингибитор, характеризующегося низкой скоростью диссоциации, что позволяет ингибитору сохранять активность даже после выведения препарата [5—7]. Это объясняет, почему вилдаглиптин и саксаглиптин оказывают свой эффект в течение более длительного вре-

© Е.А. Шестакова, Г.Р. Галстян, 2012

*e-mail: katiashestakova@mail.ru

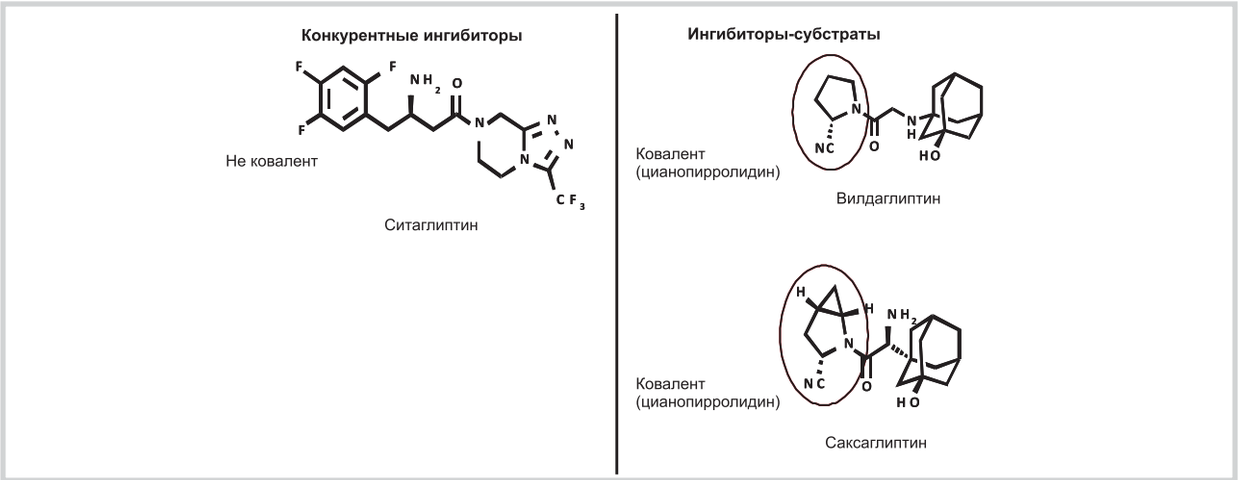


Рис. 1. **Химическая структура ингибиторов ДПП-4.**

мени, чем можно было предположить на основании периода полувыведения.

Фармакодинамика ингибиторов ДПП-4

В терапевтических дозах все глиптины приводят к длительному снижению активности фермента в течение суток. Степень ингибирования ДПП-4 достигает более 90% через 15 мин после приема препарата и сохраняется на уровне 70—90% в течение последующих 24 ч [8—10], что приводит к значимому увеличению концентрации ГПП-1 (в 1,5—4 раза). Данные получены для ситаглиптина в суточной дозе 100 мг, саксаглиптина 5 мг и вилдаглиптина 100 мг (50 мг 2 раза в сутки).

Как известно, ДПП-4 является членом семейства дипептидилпептидаз, две из которых (ДПП-8 и ДПП-9), по данным некоторых исследований [11, 12], отвечают за Т-клеточную активацию и пролиферацию. При исследованиях *in vitro* наибольшую селективность в отношении ДПП-4 продемонстрировал ситаглиптин [13, 14], тогда как вилда- и саксаглиптин обладают умеренной селективностью [15, 16]. Высокая селективность ситаглиптина предполагает минимизацию возможных побочных эффектов, однако, учитывая внутриклеточную локализацию ДПП-8 и -9, значимость высокой селективности *in vivo* остается неясной. Глиптины не являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов CYP450 за исключением саксаглиптина, активный метаболит которого образуется при помощи фермента цитохром P3A4/5 [13, 17, 18].

Фармакокинетика ингибиторов ДПП-4

Ингибиторы ДПП-4 существуют в пероральной форме. Максимальная концентрация препаратов достигается менее чем через 4 ч. Ситаглиптин и вилдаглиптин обладают высокой биодоступностью (~85—87%), несколько ниже у саксаглиптина (~67%) [19—21]. Ингибиторы ДПП-4 обратимо и в небольшой степени связываются с белками плазмы (38% для ситаглиптина, 10% для вилдаглиптина, несущественно для саксаглиптина), что обусловливают преимущественно почечный путь их выведения. Основное свое действие ситаглиптин оказывает в неизмененном виде, вилдаглиптин метаболизируется до неактивного метаболита, саксаглиптин до активного [17—19, 22]. В связи с этим назначение саксаглиптина совместно с ингибиторами CYP3A4/5, такими как кетоконазол или кларитромицин, рекомендовано уменьшение дозы саксаглиптина до 2,5

Таблица 1. **Основные параметры метаболизма ингибиторов ДПП-4**

	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Саксаглиптин
Режимы приема	Перорально, 1 раз в сутки по 100 мг	Перорально, 2 раза в сутки по 50 мг	Перорально, 1 раз в сутки по 5 мг
Метаболизм	С образованием неактивных метаболитов	Гидролиз с образованием неактивных метаболитов	Метаболизм через систему CYP450 с образованием активных метаболитов
Выведение	79% с мочой 13% с калом	85% с мочой 15% с калом	75% с мочой 22% с калом
Период полужизни (ч)	3	2	2,5
Распад комплекса ингибитор/ДПП-4	10 с	55 мин	50 мин

мг в сутки [23]. Выводятся глиптины в основном с мочой, что подразумевает необходимость уменьшения дозы препаратов при снижении СКФ.

Основные параметры метаболизма ингибиторов ДПП-4 представлены в табл. 1.

Использование при почечной и печеночной недостаточности

Учитывая, что выведение ингибиторов ДПП-4 преимущественно происходит через почки, то при развитии почечной недостаточности требуется проведение коррекции дозы этих препаратов. Ингибиторы ДПП-4 разрешены к применению в терапевтической дозе при умеренном снижении СКФ (50—80 мл/мин/1,73 м^2), при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73 м^2 доза препаратов должна быть уменьшена на 50% и более [17, 18, 24].

Большинство исследований показало, что коррекции дозы ситаглиптина и вилдаглиптина при развитии печеночной недостаточности не требуется. Тем не менее требуется осторожность при назначении препаратов данной группы у лиц с повышением печеночных трансаминаз более трех норм и ежеквартальное мониторирование ферментов в течение первого года использования ингибиторов ДПП-4.

Сахароснижающий эффект в монотерапии

Сахароснижающая активность ингибиторов ДПП-4 изучалась в крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях, которые продемонстрировали статистически значимое снижение HbA_{1c} на фоне приема глиптинов.

В 12-недельном исследовании, посвященном оценке сахароснижающего эффекта *ситаглиптина*, применение препарата в дозе 100 мг 1 раз в день приводило к снижению HbA_{1c} в среднем на 0,6% по сравнению с плацебо (p<0,001) [25, 26]. При этом наблюдаемое различие было тем больше, чем выше был исходный показатель HbA_{1c}: при исходном уровне HbA_{1c} менее 7% снижение его составило –0,4%, у пациентов с начальным HbA_{1c} 7—8,5% показатель снизился на –0,6%; наконец, при HbA_{1c} 8,5—10% снижение его достигало –0,8%.

В 24-недельном исследовании различные дозировки *вилдаглиптин*а (50 мг 1 раз в сутки/50 мг 2 раза в сутки/100 мг 1 раз в сутки) назначались пациентам, ранее не получавшим терапию [27]. Снижение HbA_{1c} составило 0,7—0,9±0,1% на фоне лечения вилдаглиптином по сравнению с плацебо (p<0,001). Назначение вилдаглиптина пациентам с более высоким значением HbA_{1c} также ассоциировалось с более выраженным снижением данного показателя.

Использование *саксаглиптина* среди пациентов, ранее не получавших ПССП, ассоциировалось со снижением HbA_{1c} на 0,7—0,9% в зависимости от дозировки (2,5/5/10//20/40 мг) при этом наибольшая эффективность была получена в дозе 5 мг 1 раз в сутки. В группе плацебо снижение HbA_{1c} составило 0,27% [28].

Сахароснижающий эффект с комбинации с другими ПССП

Добавление 100 мг *ситаглиптин*а к терапии метформином у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} ⩾7% и ⩽10%) привело к значимому снижению HbA_{1c} (приблизительно –0,7% по сравнению с плацебо, p<0,001) [29]. Добавление ситаглиптина к глимепириду и/или метформину у пациентов с HbA_{1c}⩾7,5 и ⩽10,5% привело к снижению HbA_{1c} в среднем на 0,74% по сравнению с плацебо (p<0,001): в подгруппе глимепирид+метформин добавление ситаглиптина привело к снижению HbA_{1c} на 0,89%, в подгруппе, принимавшей только глимепирид, — на 0,57% [30].

Комбинация *вилдаглиптина* с метформином у пациентов с неадекватным контролем гликемии достоверно приводила к снижению уровня HbA_{1c}: у пациентов, ранее принимавших метформин, добавление вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки вызывало снижение HbA_{1c} на 0,7%, в дозе 50 мг 2 раза в сутки — на 1,1% [31]. В исследовании, посвященном использованию комбинации вилдаглиптина с глимепиридом, HbA_{1c} снизился с исходных 8,3 до 6,8% через 12 мес после начала терапии [32].

Вилдаглиптин и ситаглиптин разрешены к применению в комбинации с инсулином. В дозе 50 мг 2 раза в сутки добавление вилдаглиптина к исходной терапии инсулином НПХ достоверно снижало HbA_{1c} на 0,5% в общей популяции; среди пациентов старше 65 лет снижение HbA_{1c} достигало –0,7% по сравнению с плацебо (–0,1%) [33]. В исследовании не были зарегистрированы случаи тяжелых гипогликемий.

Сравнительных исследований препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 немного, одно из них проводилось в отношении комбинации сита- и *саксаглиптина* с метформином среди пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} 6,5—10% на фоне приема 1,5—3 г метформина в сутки) [34]: добавление 5 мг саксаглиптина и 100 мг ситаглиптина привело к снижению HbA_{1c} в среднем на 0,5 и 0,6% соответственно.

Прямое сравнение двух наиболее изученных представителей класса ингибиторов ДПП-4 — ситаглиптина и вилдаглиптина было проведено с участием пациентов с СД2 с неудовлетворительным контролем на метформине. Добавление к терапии вилдаглиптина или ситаглиптина в течение 3 мес терапии обеспечило в среднем снижение HbA_{1c} на –0,9% по сравнению с плацебо (R. Marfella R и соавт.) [35]. Кроме того, была продемонстрирована схожесть динамики основных гликемических параметров (HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак и

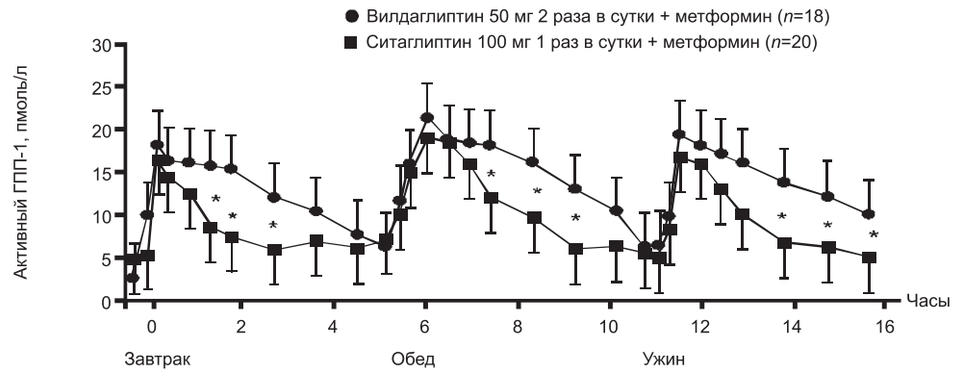


Рис. 2. **Уровень ГПП-1 в плазме на фоне приема вилдаглиптина и ситаглиптина в течение 3 мес.**

постпрандиально) на фоне лечения обоими препаратами, однако выявило различия в амплитуде колебания гликемии, активности ГПП-1 и степени подавления глюкагона. Вилдаглиптин способствовал более выраженному подъему уровня ГПП-1 между приемами пищи, сильнее подавлял секрецию глюкагона и значительно снижал амплитуду колебания гликемии [36] (рис. 2). Меньшее влияние ситаглиптина на концентрацию ГПП-1 и глюкагона в промежутках между приемами пищи, вероятно, обусловлено высокой скоростью его диссоциации с активным центром фермента (10 с в отличие от 55 мин для вилдаглиптина). Вместе с этим краткосрочность исследования, небольшая группа включенных в исследование пациентов не позволяют сделать окончательные выводы о том, могут ли данные различия играть существенную роль с точки зрения клинической значимости.

Влияние на функцию β- и α-клеток

В клинических исследованиях всех представленных ингибиторов ДПП-4 отмечено улучшение показателей HOMA-β и соотношения инсулина к проинсулину, которые косвенно отражают функцию β-клеток [37]. Назначение вилдаглиптина пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) также улучшало показатели островковой функции [38]; однако показаний по применению вилдаглиптина у пациентов с НТГ с целью профилактики развития СД2 пока нет.

Помимо влияния на β-клетку, ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали способность улучшать чувствительность к глюкозе и α-клеток [37]. У пациентов с СД 2 типа наблюдается дисфункция α-клеток, что приводит к повышенной секреции глюкагона и соответствующему увеличению продукции глюкозы печенью после приема пищи [39]. Увеличение концентрации инкретинов путем назначения ситаглиптина, вилдаглиптина и саксаглиптина приводило к уменьшению резистентности α-клеток к глюкозе и снижению высокой концентрации глюкагона.

Побочные действия

В целом группа ингибиторов ДПП-4 имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности по сравнению с другими классами ПССП [40]. В отличие от производных сульфонилмочевины и тиазолидиндионов ингибиторы ДПП-4 не вызывают увеличение массы тела, что приобретает особенную значимость в условиях большого числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Прием глиптинов не сопровождается развитием отеков. Метформин, агонисты ГПП-1 и ингибиторы α-глюкозидазы вызывают желудочно-кишечные расстройства, тогда как ингибиторы ДПП-4 хорошо переносятся больными. Одним из главных преимуществ нового класса ПССП является отсутствие риска гипогликемий. Это свойство исходит из самого принципа действия инкретинов — глюкозозависимый механизм стимуляции секреции инсулина бета-клетками и подавления секреции глюкагона альфа-клетками. Низкий риск гипогликемий – важная особенность ингибиторов ДПП-4, которая дает преимущество этому классу по сравнению с производными сульфонилмочевины.

Фермент ДПП-4 принимает участие в регуляции некоторых медиаторов воспаления, поэтому теоретически можно ожидать некоторое повышение риска инфекций верхних дыхательных путей, что пока не получило подтверждения в реальной клинической практике. Как уже обсуждалось ранее, на фоне терапии вилдаглиптином возможно повышение печеночных ферментов, поэтому необходим их контроль в течение 1-го года лечения.

С момента внедрения ситаглиптина в практику стали появляться сообщения о случаях острого панкреатита у пациентов, его принимавших. В июле 2011 г. в журнале «Gastroenterology» была опубликована статья, посвященная оценке риска развития панкреатита, а также рака поджелудочной и щитовидной железы у пациентов, получавших инкретинстимулирующую терапию [41]. Авторы анализировали безопасность ингибитора ДПП-4 ситаглиптина и миметика ГПП-1

эксенатида, по данным постмаркетинговых исследований, о нежелательных явлениях, которые были посланы для оценки в FDA (Федеральное агентство по лекарственным и пищевым продуктам США). В качестве группы контроля использовались традиционные ПССП (росиглитазон, нателинид, репаглинид, глипизид). В результате проведенного анализа авторы заключили, что применение эксенатида и ситаглиптина увеличивает риск развития панкреатита, рака поджелудочной железы; применение эксенатида (но не ситаглиптина) увеличивает риск развития рака щитовидной железы. Спорным остается вопрос о правильности методологии данного исследования, так как база данных FDA по нежелательным явлениям не может применяться для качественных подсчетов и анализа. Также сомнительна правильность выбора препаратов для контрольной группы. Имеющийся на настоящий момент анализ данных 19 контролируемых исследований с участием 10246 пациентов с СД2, получавших ситаглиптин в течение 2 лет, не выявил увеличения риска панкреатита [42]. Требуется дальнейшее изучение потенциальной связи между приемом инкретинстимулирующей терапии у пациентов с СД2 и развитием панкреатита или рака любой локализации.

Комбинированные препараты

Ингибиторы ДПП-4 имеют доказанную активность в отношении контроля гликемии, не вызывают тяжелых побочных эффектов и не истощают резервы поджелудочной железы. Такие свойства нового класса ПССП помогают наиболее эффективно использовать его у пациентов с впервые выявленным СД2. Традиционным препаратом стартовой терапии для пациентов СД2 является метформин. Идея о сочетании двух препаратов с наиболее безопасным профилем действия воплотилась в создании комбинированных форм вилдаглиптина/ситаглиптина с метформином (ГалусМет и ЯнуМет). С учетом фармакодинамики метформина оба препарата назначаются 2 раза в день, что позволяет поддержать стабильное ингибирование ДПП-4 на протяжении всех суток. Сочетание ингибитора ДПП-4 и метформина обеспечивает дополнительный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией каждым из препаратов и не усиливает побочных эффектов метформина со стороны желудочно-кишечного тракта. Такая комбинация направлена на достижение целевых значений гликированного гемглобина у большего числа пациентов с СД2 и, возможно, способна отсрочить назначение производных сульфонилмочевины и старт инсулинотерапии.

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 с момента своего появления в 2005 г. успели занять прочное место в ряду препаратов для лечения СД2. Низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на массу тела и отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта выгодно отличают этот класс от других ПССП. Различия среди глиптинов касаются их химического строения, способности ингибировать ДПП-4, длительности их действия, метаболизма и элиминации. Вместе с этим данные, имеющиеся на сегодняшний день, свидетельствуют об их идентичности с точки зрения сахароснижающей активности, безопасности и переносимости. Глиптины могут быть назначены пациентам с впервые выявленным СД2, при плохой переносимости или противопоказаниях к назначению бигуанидов, а также в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Вилдаглиптин и ситаглиптин имеют показания для назначения с препаратами инсулина, что открывает новые возможности комбинированной терапии у пациентов с длительным течением заболевания. Отличительной особенностью их использования является фиксированная дозировка, отсутствие необходимости ее титрования, а также низкий риск гипогликемических эпизодов и отсутствие риска развития тяжелых эпизодов гипогликемии. Исследования по влиянию ингибиторов ДПП-4 на возможность предотвращения утраты функции β-клеток носят обнадеживающий характер. Тем не менее необходимы длительные наблюдения для подтверждения этих данных и значимости их для клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Deacon C.F.* Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. Diabetes 2004; 53: 2181—2189.
2. *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; 44: 1126—1131.
3. *Deacon C.F., Hughes T.E., Holst J.J.* Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. Diabetes 1998; 47: 764—769.
4. *Ahrén B.*, *Simonsson E.*, *Larsson H. et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 869—875.
5. *Brandt I., Joossens J., Chen X. et al.* Inhibition of dipeptidyl-peptidase IV catalyzed peptide truncation by Vildagliptin ((2S)-{[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl}-pyrrolidine-2-carbonitrile). Biochem Pharmacol 2005; 70: 134—143.
6. *Burkey B.F., Russell M., Wang K. et al.* Vildagliptin displays slow tight-binding to dipeptidyl peptidase (DPP)-4, but not DPP-8 or DPP-9 (Abstract 0788). Diabetologia 2006; 49: Suppl 1: 477.
7. *Kim Y.B., Kopcho L.M., Kirby M.S. et al.* Mechanism of Gly-PropNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). Arch Biochem Biophys 2006; 445: 9—18.

8. *He Y.L., Wang Y., Bullock J.M. et al.* Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. J Clin Pharmacol 2007; 47: 633—641.
9. *Boulton D.W., Geraldes M.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of saxagliptin for 2 weeks in type 2 diabetic and healthy subjects (Poster 0606-P). Diabetes 2007; 56: Suppl 1: A161.
10. *Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y. et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. Clin Ther 2006; 28: 55—72.
11. *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; 54: 2988—2994.
12. *Reinhold D., Goihl A., Wrenger S. et al.* Role of dipeptidyl peptidase IV (DP IV)-like enzymes in T lymphocyte activation: investigations in DP IV/CD26-knockout mice. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 268—274.
13. *Kim D.*, *Wang L.*, *Beconi M.* et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem 2005; 48: 141—151.
14. *Feng J.*, *Zhang Z.*, *Wallace M.B. et al.* Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. J Med Chem 2007; 50: 2297—2300.
15. *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; 10: 1057—1061.
16. *Kirby M.S.*, *Dorso C.*, *Wang A. et al.* In vitro enzymologic characteristics of saxagliptin, a highly potent and selective DPP4 inhibitor with «slow binding» characteristic (Abstract). Clin Chem Lab Med 2008; 46: A79.
17. European Medicines Agency (EMEA). Galvus (vildagliptin)—European public assessment report (EPAR)—scientific discussion. Available from URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf. Accessed 5 July 2010.
18. European Medicines Agency (EMEA). Onglyza (saxagliptin)—European public assessment report (EPAR)—CHMP Assessment Report. Available from URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf. Accessed 5 July
19. *Herman G.A.*, *Stein P.P.*, *Thornberry N.A.*, *Wagner J.A.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 761—767.
20. *He Y.L., Sadler B.M., Sabo R. et al.* The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 787—802.
21. *Fura A., Khanna A., Vyas V. et al.* Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor saxagliptin in rats, dogs, and monkeys and clinical projections. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1164—1171.
22. *He H.*, *Tran P.*, *Yin H. et al.* Absorption, metabolism, and excretion of [14C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. Drug Metab Dis 2009; 37: 536—544.
23. Onglyza prescribing information. Available from URL: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf. Accessed 5 July 2010.
24. *Bergman A.J., Cote J., Yi B. et al.* Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Diabetes Care 2007; 30: 1862—1864.
25. *Herman G., Hanefeld M., Wu M. et al.* Effect of MK-0431,a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54: Suppl 1: A134: Abstract 541.
26. Medicalnewstoday.com. Sitagliptin (MK-0431) for Type 2 Diabetes shows promise in Phase II clinical trials. 11 June 2005. Available from URL: http://medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid= 25962. Accessed August 24, 2006.
27. *Dejager S., Razac S., Foley J.E. et al.* Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 2007; 39: 3: 218—223.
28. *Rosenstock J.*, *Sankoh S.*, *List J.F.* Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 5: 376—86.
29. *Karasik A., Charbonnel B., Liu J. et al.* Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55: A119: Abstract 501.
30. *Hermansen K.*, *Kipnes M.*, *Luo E.*, *Fanurik D. et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 5: 733—745.
31. *Garber A., Camisasca R.P., Ehrsam E. et al.* Vildagliptin addedto metformin improves glycemic control and may mitigate metformin-induced GI side effects in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes 2006; 55: Suppl 1: A29: Abstract 121-OR.
32. *Derosa G., Maffioli P., Ferrare I. et al.* Effects of One Year Treatment of Vildagliptin Added to Pioglitazone or Glimepiride in Poorly Controlled Type 2 Diabetic Patients. Horm Metab Res 2010; 42: 663—669.
33. *Fonseca V., Dejager S., Albrecht D. et al.* Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes 2006; 55: Suppl 1: A111: Abstract 467.
34. *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; 26: 540—549.
35. *Monami M., Iacomelli I., Marchionni N. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20: 224—235.
36. *Marfella R., Barbieri M., Grella R. et al.* Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. J Diabetes Complications 2010; 24: 2: 79—83.
37. *Cox M.E., Rowell J., Corsino L. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. Drug Healthcare Patient Saf 2010; 2: 7—19.
38. *Rosenstock J., Foley J.E., Rendell M. et al.* Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2008; 31: 30—35.
39. *Meece J.* Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. Cur Med Res Opin 2007; 23: 933—944.
40. *Gerich J.* DPP-4 inhibitors: What may be the clinical differentiators? Diabet Res Clin Pract 2010; 90: 131—140.
41. *Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al.* Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1 – based therapies. Gastroenterology 2011; 141: 150—156.
42. *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; 12: 495—509.